

妊娠前からの母体の栄養状態と
児の出生体重や DNA メチル化に関する研究

兵庫県立大学大学院環境人間学研究科
環境人間学専攻

林 育代



目 次

| | |
|--|----------|
| 1. 緒言 | |
| 1.1 背景と目的 | |
| 1.1.1 DOHaD 学説からみた若年女性の栄養の問題点 | ----- 1 |
| 1.1.2 妊婦の社会経済格差の問題点 | ----- 3 |
| 1.1.3 胎児期環境とエピジェネティクス | ----- 4 |
| 1.1.4 小括 | ----- 5 |
| 1.2 本論文の構成 | ----- 5 |
| 1.3 引用文献 | ----- 6 |
| 2. 文献レビュー | |
| 2.1 出生体重と Developmental Origins of Health and Disease | |
| 2.1.1 Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) とは | ----- 11 |
| 2.1.2 わが国の平均出生体重と若年女性の体格 | ----- 12 |
| 2.1.3 妊娠中体重増加と妊娠期の栄養調査研究 | ----- 16 |
| 2.2 妊婦の社会的・経済的な環境と児への影響 | ----- 18 |
| 2.3 胎児期エピゲノム・プログラミングと DNA メチル化分析 | ----- 20 |
| 2.4 引用文献 | ----- 26 |
| 3. <研究 1> | |
| 日本人妊婦における妊娠前体格、体型認識と妊娠中体重増加との関連 | |
| 3.1 要旨 | ----- 35 |
| 3.2 緒言 | ----- 36 |
| 3.3 対象と方法 | ----- 37 |
| 3.4 結果 | ----- 38 |
| 3.5 考察 | ----- 42 |
| 3.6 引用文献 | ----- 47 |

4. <研究 2>

妊娠前から妊娠中にかけての妊婦の食事要因と児の出生体重との関連

| | | |
|-----------|-------|----|
| 4.1 要旨 | ----- | 51 |
| 4.2 緒言 | ----- | 52 |
| 4.3 対象と方法 | ----- | 53 |
| 4.4 結果 | ----- | 57 |
| 4.5 考察 | ----- | 64 |
| 4.6 引用文献 | ----- | 68 |

5. <研究 3>

妊婦の社会経済的格差が周産期リスクと児の出生体重に及ぼす影響

| | | |
|-----------|-------|----|
| 5.1 要旨 | ----- | 73 |
| 5.2 緒言 | ----- | 73 |
| 5.3 対象と方法 | ----- | 75 |
| 5.4 結果 | ----- | 79 |
| 5.5 考察 | ----- | 84 |
| 5.6 引用文献 | ----- | 89 |

6. <研究 4>

正期産低出生体重児の臍帯血を用いた網羅的ヒトゲノム Methylation 解析

| | | |
|-----------|-------|-----|
| 6.1 要旨 | ----- | 95 |
| 6.2 緒言 | ----- | 96 |
| 6.3 対象と方法 | ----- | 98 |
| 6.4 結果 | ----- | 98 |
| 6.5 考察 | ----- | 106 |
| 6.6 引用文献 | ----- | 109 |

| | |
|---------|-----------|
| 7. 総合考察 | ----- 115 |
| 8. 結語 | ----- 127 |
| 9. 謝辞 | ----- 128 |

略語一覽 (List of abbreviations)

BMI: body mass index

CI: confidence interval

CpG: cytosine-phosphate-guanine

DNA: deoxyribose nucleic acid

DOHaD: The Developmental Origins Health and Disease

GO: gene ontology

LBW: low birth weight

LGA: large-for-gestational-age

NBW: normal birth weight

OR: odds ratio

RefSeq: reference sequence

SES: socioeconomic status

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

CASP8: caspase 8

BH3: Bcl-2 homology domains 3

HUS1: HUS1 checkpoint clamp component

NLRP12: NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 12

SHARPIN: SHANK-associated RH domain-interacting protein

EREG: epiregulin

1. 緒 言

1.1 背景と目的

1.1.1 DOHaD 学説からみた若年女性の栄養の問題点

妊娠期の適切な栄養は、母親自身の健康と胎児の成長のために不可欠である。児の出生体重は、妊娠期の栄養状態を反映しているが、低い出生体重が、児の将来の肥満症や糖尿病、心疾患等の非感染性疾患発症リスクを高めることが多くの疫学研究より報告されるようになった^{1,2,3,4,5)}。さらに、これらの結果は、分子生物学的な手法による研究によって支持され、**Development Origins of Health and Disease** という概念 (DOHaD 学説) へと発展した。DOHaD は、母体の低栄養などを反映した胎内環境によって胎児のエピゲノムに変化が生じ (胎児期エピゲノム・プログラミング) 、さらに出生後の環境負荷が加わることによって、高血圧や糖尿病などの疾患の発症に至る、という学説である^{6,7)}。

母親の栄養状況を示す指標のひとつが、児の出生体重であるが、わが国の平均出生体重は、1975 年から 2005 年にかけて約 200 g 減少し、その後、現在まで回復することなく推移している⁸⁾。同時期に、2,500g 未満の低出生体重児の割合は、男児では 4.7% から 8.3% に、女児では 5.5% から 10.6% に増加し、高止まりの状態が続いている⁸⁾。その要因として、周産期医療の発達に伴う救命可能な早産児の増加や、不妊治療による複児の増加など、医療技術が向上したことによるものと、高齢出産の増加、喫煙など、社会環境が個人のライフスタイル、志向、生活習慣に影響したことによるものが挙げられる。後者の要因には、妊娠可能年齢女性のやせの増加も含まれる⁹⁾。そのことを示すデータとして、妊娠前にやせ (BMI: 18.5 未満) であった妊婦では、低出生体重児出産のリスクが高まることや¹⁰⁾、妊娠中の体重増加量が少ないと、児の出生体重が低くなることが報告されている¹¹⁾。DOHaD 学説に基づ

くならば、妊娠可能年齢の女性のやせの増加は、女性自身と児の両者にかかわる公衆衛生上の重要な健康問題であり、栄養面からの解決が望まれる喫緊の課題でもある。

その解決において重要な糸口となるのが、妊娠可能年齢女性のやせへの対応である。2017年の国民健康・栄養調査では、やせの割合が、20歳代女性で21.7%、30歳代女性で13.4%、40歳代女性で10.6%と高率で、20-30歳代女性（以後、若年女性）のやせは、1980年ごろから2000年にかけて倍増したのち、僅かに増減はあるものの高止まりの状態となっている⁹⁾。この背景には、スリムな体型を好ましいとする社会的風潮がもたらすやせ志向の高まりがあることが知られており¹²⁾、実際の食事量にも影響し、エネルギー等栄養素摂取量は経年低下している^{13,14)}。

では、妊娠前のやせ志向は妊娠中も持続するのであろうか。もし、妊娠前のやせ志向が妊娠中にも反映されるのであれば、妊娠中の栄養素摂取や体重増加に影響し、児の出生体重の低下につながる可能性がある。しかしながら、妊婦自身のやせ志向について妊娠前からの状況を調査し、妊娠中体重増加量と出生体重への影響について検討した報告は見当たらなかった。

また、妊娠前の若年女性の栄養素摂取や食習慣に関する研究は、今後に妊娠期を迎えるであろう若年女性を対象とした研究、たとえば大学生等を対象に栄養素等摂取量について検討した報告は多いものの、妊婦自身の妊娠前について調査した研究は少なく¹⁵⁾、とりわけ妊娠前の食物摂取と出生体重との関連を検討した報告は、調べた限りにおいて見当たらなかった。そのため、本研究では、妊婦を対象として、食物摂取頻度調査を行い、妊婦本人の妊娠前の食事と児の出生体重との関係を検討した。

妊娠中の栄養素等摂取量に関する先行研究では、妊娠中の各時期に、研究により異なる方法で調査が行われている。これらの既報からは、妊婦の体格にかかわらず、妊娠初期、中期、後期のいずれの時期のエネルギー摂取量が

食事摂取基準における推定エネルギー必要量よりも少ないことや¹⁶⁾、やせの妊婦では主菜の摂取量が少ないこと¹⁷⁾、低出生体重児を出産した妊婦と正出生体重児を出産した母親の妊娠中の栄養素摂取の差はなかった¹⁸⁾、などが報告されているが、一定の見解には至っていない。

厚生労働省は 2001 年に「健やか親子 21」¹⁹⁾をスタートさせ、若年女性のやせと食生活改善を含む、母子の健康水準を向上させるための取組みを国民運動として展開した。さらに、2006 年には「妊産婦のための食生活指針」¹⁹⁾を策定し、母となる女性が、妊娠前から妊娠中にかけてバランスのとれた食生活を送り、適正な体重管理を図るよう配慮することを推奨した。「妊産婦のための食生活指針」は、その後の「健やか親子 21（第 2 次）」²⁰⁾に引き継がれ、妊娠前からバランスのとれた食生活を推奨しているものの、未だ若い女性のやせは解決しておらず、低出生体重児の割合も改善していない。妊娠前の栄養は、適正な体格維持とともに、妊娠と出産を迎える健康なからだづくりのためにも重要であり、エビデンスに基づく栄養教育が必要であると考えられる。また、妊娠中の栄養素等の摂取に関しても、妊婦の栄養摂取状況に基づく栄養教育や保健指導を行うためにも、データの蓄積が求められる。

1.1.2 妊婦の社会経済格差の問題点

妊娠経過・出産・育児には、妊婦がおかれている社会経済的状況（収入、就労状況、教育歴、人種、未婚、など）も関連している。先進諸国における先行研究では、経済的に困窮している妊婦において、早産（在胎週数 37 週未満の出生）^{21,22)}や低出生体重児^{22,23,24)}が多いことが報告されている。経済的に困窮している妊婦が、良好な妊娠経過・出産・育児をたどるためには、個人の努力だけでは解決が困難である。経済的支援を含む環境整備の実現のためにも、現状や支援の必要性を示すデータが求められる。しかし、わが国では、妊婦における社会経済的格差が見へ及ぼす影響に関する研究は少なく、

父親の教育歴の差²⁴⁾, 経済格差が大きい都道府県であること²⁵⁾, 収入の差²⁶⁾, 低所得者に見られる喫煙²⁷⁾, を要因とする報告が散見されるのみである。子どもの貧困問題がクローズアップされている現代において, 子の親となる妊婦の社会経済格差を研究課題とすることは, 生まれる前から存在する次世代の貧困問題を扱うことでもある。本研究で得られた結果を公表することにより, 妊婦自身の貧困問題と, 出生前から社会経済的格差に遭遇する児が抱える健康格差の問題について, 「妊娠期の栄養課題」と「解決の必要性」を示すことにつながることを期待される。

1.1.3 胎児期環境とエピジェネティクス

近年のゲノム解析技術の飛躍的な進歩により, 全ゲノムを網羅的に解析することが可能となっている。DOHaD 学説は, 「胎児期の環境が, 成長期・成人期における疾患の素因を形成する」というものである。この素因の形成は, 胎児のエピゲノム変化, すなわち, DNA の塩基配列そのものの変化ではなく, DNA シトシン塩基末端のメチル化やヒストンのアセチル化による折り畳み構造の変化などの分子生物学的機序により生じており, 「胎児期の環境の記憶」とも呼ばれている。網羅的ゲノム解析²⁸⁾の技術が普及するまでは, 既知の生活習慣病発症関連遺伝子的一部分(プロモーター領域の数カ所のメチル化部位など)を分析する候補遺伝子解析によって, 食品摂取^{29, 30)}や妊娠糖尿病^{31,32)}などの母体要因と出生時体重^{33,34)}との関連が検討されていた。しかし, この方法では, 特定の遺伝子のメチル化が, 一個体全体の中でどれほどのインパクトを有するかを検討することはできなかった。また, 網羅的ゲノム解析が一般化してからも, 早産^{35,36)}や在胎期間³⁷⁾, 母体喫煙^{38,39)}の影響による DNA メチル化変化が主な検討の対象であり, 低出生体重児を対象として検討した報告は見当たらない。そのため, わが国の低出生体重で生まれてくる児が, どのようなエピゲノム変化を受けるのか, どのような潜在的

な健康リスクを持っているのかを明らかにしたいと考えた。この学術的問いを明らかにするために、正期産（在胎週数 37 週 0 日から 41 週 6 日まで）で出生した低出生体重児について、網羅的 DNA メチル化分析を行い、遺伝子オントロジー解析⁴⁰⁾によって、どのような生物学的機能を担う遺伝子が強くメチル化変化を受けているのかを検討した。

1.1.4 小括

経済的に豊かな国でありながら、わが国では児の平均出生体重の低下がみられ、依然として上昇の兆しがない。将来の母親でもある、若年女性の強いやせ志向や不十分な栄養摂取は憂慮すべき栄養課題であり、栄養学、周産期学、また公衆衛生学の分野からのアプローチによる解決が求められる、重要かつ喫緊の課題である。妊婦のどのような食生活が児に影響を及ぼすのか、わが国の社会経済的格差は妊婦と胎児の健康格差の要因なのか、低出生体重で生まれた児はどのような潜在的な健康リスクをもっているのかを探求し、母と児の健康問題解決への一助としたい。そのため、本博士論文では、低出生体重あるいは在胎期間相当の胎内発育評価として用いられる **Small-for-Gestational-Age** をアウトカムとして、妊娠中のやせ志向、妊娠前から妊娠中の食物摂取、および経済的困窮の 3 要因に着目した検討を行った。さらに分子生物学的根拠を求めるために、低出生体重児における DNA メチル化変化について検討し、それぞれの内容を、研究 1, 2, 3, 4 として本博士論文を構成した。

1.2 本論文の構成

文献レビューは、本研究と関連の深い先行研究から最近の知見までを対象とし、本研究の位置づけを明確にするために行った。

研究 1 では、やせ妊婦におけるやせ志向は妊娠中に変化するのか、また、

児の出生体重に影響するのか，について検討した。妊婦のやせ志向は，質問紙により妊娠前の体型認識と妊娠中体重増加に対する受容性について調査を行い，やせ妊婦の妊娠中体重増加量の変化と児の出生体重について検討した。

研究 2 では，児の出生体重と関連する妊娠前や妊娠中の食物摂取は何かについて検討した。質問紙により妊娠前，妊娠初期，妊娠後期の食物摂取頻度について調査を行い，それぞれ 3 時点のどの食品摂取が児の出生体重に関連するかを，妊娠前体格や喫煙習慣，妊娠中体重増加量を調整し，ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

研究 3 では，妊婦の社会経済的格差は，妊婦の周産期リスクと児の出生体重に影響するのかについて検討した。入院助産制度を経済的指標に用い，早産，緊急帝王切開，および Small-for-Gestational-Age 児の出生リスクに及ぼす経済的困窮の影響を，ロジスティック回帰分析を用いて明らかにした。

さらに，研究 4 では，正産期に出生した低出生体重児の臍帯血を用いて網羅的 DNA メチル化分析を行い，遺伝子オントロジー解析によって正期産低出生体重に特徴的なエピゲノム変化について検討した。分析対象は，出生体重やエピゲノムへの影響が報告されている母体要因（妊娠糖尿病，妊娠高血圧症候群，精神的疾患，喫煙等）をもつ妊婦を除き，母体背景についても検討した。

最後に，総合考察では，研究 1 から研究 4 で得られた知見から，わが国の妊婦の栄養や，妊婦を取り巻く社会環境が児へ与える影響について総合的に考察するとともに，研究の社会的意義と今後の展開について述べた。

1.3 引用文献

- 1) Barker DJ, Osmond C.: Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 297: 134-135, 1988
- 2) Osmond C, Barker DJ.: Fetal, infant, and childhood growth are predictors of

- coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect.* 108: 545-553, 2000
- 3) Godfrey KM, Barker DJP.: Fetal programming and adult health. *Public Health Nurt.* 4: 611-624, 2001
- 4) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al.: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation.* 94: 3246-3250, 1996
- 5) Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al.: Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med.* 130: 278-284, 1999
- 6) Gluckman PD, Hanson MA.: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 17: 1733-1736, 2004
- 7) Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, et al.: Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci.* 272: 671-677, 2005
- 8) 厚生労働省：人口動態調査，平成30年我が国の人口動態（平成28年までの動向）人口・出生（P6～14）．<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>（参照2019-8-31）
- 9) 厚生労働省：平成29年国民・健康栄養調査報告 第4部 年次別結果 肥満及び低体重（やせ）の者の割合の年次推移．
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
（参照2019-8-31）
- 10) Watanabe H, Inoue K, Doi M, et al.: Risk factors for term small-for-gestational-age infants in women with low prepregnancy body mass index. *J Obstet Gynaecol Res.* 36, 506-512, 2010
- 11) Wataba K, Mizutani T, Suehara N, et al.: Impact of prepregnant body mass index and maternal weight gain on the risk of pregnancy complications in Japanese women. *Acta Obs Gyne.* 85: 269-276; 2006

- 12) Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, et al.: Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *Br J Nutr.* 96: 1154-1162, 2006.
- 13) 厚生労働省：平成29年国民健康・栄養調査，第85表の1 栄養素等摂取量の平均値の年次推移。
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.htm
(参照2019-8-31)
- 14) 永井成美，湊聡美，林育代：若い女性のやせの背景とその健康影響（ライフサイクルチェーンにおける女性のやせ）．肥満研究．24：22-29，2018
- 15) 津田淑江，小寺俊子，大家千恵子：妊娠前の母親の食生活・栄養状態と低体重児出産との関連．日本家政学会誌．53：1009-1020，2002
- 16) Kubota K, Itoh H, Tasaka M, et al.: Changes of maternal dietary intake, bodyweight and fetal growth throughout pregnancy in pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 39: 1383-1390, 2013
- 17) 宇野薫，武見ゆかり，林芙美，他：妊娠前 BMI 区分やせの妊婦の栄養状態・食物摂取状況の特徴．日本公衆衛生雑誌 63：738-749，2016
- 18) 谷内洋子，曾根博仁：健常妊婦における栄養と妊娠経過に関する中間解析．栄養学雑誌 71：242-252，2013
- 19) 厚生労働省：妊産婦のための食生活指針―「健やか親子21」推進検討会報告書― 平成18年2月「健やか親子21」推進検討会（食を通じた妊産婦の健康支援方策研究会）．
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html> (参照2019-8-31)
- 20) 厚生労働省：「健やか親子21（第2次）」について 検討会報告書. 2014.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041585.html> (参照2019-8-31)
- 21) Messer LC, Vinikoor LC, Laraia BA, et al.: Socioeconomic domains and associations with preterm birth. *Soc Sci Med.* 67:1247-1257, 2008

- 22) Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL.: Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol.* 4: 271-278, 1994
- 23) Gould JB, LeRoy S.: Socioeconomic status and low birth weight: a racial comparison. *Pediatrics.* 82: 896-904, 1988
- 24) Comstock G., Shah FK, Meyer MB, et al.: Low birth weight and neonatal mortality rate related to maternal smoking and socioeconomic status. *Am J Obstet Gynecol.* 111: 53-59, 1971
- 25) Fujiwara T, Ito J, Kawachi I.: Income inequality, parental socioeconomic status, and birth outcomes in Japan. *Am J epidemiol.* 177: 1042-1052, 2013
- 26) Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, Urashima M.: Physical and socioeconomic predictors of birthweight in Japan. *Pediatr Int.* 48: 274-277, 2006
- 27) Tsuchiya S, Ohashi K.: Childbirth expense support and small-for-gestational-age infants in Japan. *Pediatr Int.* 57: 897-901, 2015
- 28) Moran S, Arribas C, Esteller M.: Validation of a DNA methylation microarray for 850,000 CpG sites of the human genome enriched in enhancer sequences. *Epigenomics.* 8: 389-399, 2016.
- 29) Godfrey KM., Sheppard A, Gluckman PD, et al.: Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes.* 60: 1528-1534, 2011
- 30) Drake AJ, McPherson RC, Godfrey KM, et al.: An unbalanced maternal diet in pregnancy associates with offspring epigenetic changes in genes controlling glucocorticoid action and foetal growth. *Clin Endocrinol.* 77: 808-815, 2012
- 31) E Hajj N, Plushch G, Schneider E, et al.: Metabolic Programming of *MEST* DNA Methylation by Intrauterine Exposure to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 62: 1320-1328, 2013

- 32) Lehnen H, Zechner U, Haaf T.: Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod.* 19: 415-422, 2013
- 33) Hoyo C, Fortner K, Murtha AP, et al.: Association of cord blood methylation fractions at imprinted insulin-like growth factor 2 (IGF2), plasma IGF2, and birth weight. *Cancer Causes Control.* 23: 635-645, 2012
- 34) Burris HH, Braun JM, Byun HM, et al.: Association between birth weight and DNA methylation of IGF2, glucocorticoid receptor and repetitive elements LINE-1 and Alu. *Epigenomics.* 5: 271-281, 2013
- 35) Parets SE, Conneely KN, Kilaru V, et al.: Fetal DNA methylation associates with early spontaneous preterm birth and gestational age. *PLoS One.* 8, e67489, 2013
- 36) Fernando F, Keijser R, Henneman P, et al.: The idiopathic preterm delivery methylation profile in umbilical cord blood DNA. *BMC Genomics.* 16, 736, 2015
- 37) Schroeder JW, Conneely KN, Cubells JF, et al.: Neonatal DNA methylation patterns associate with gestational age. *Epigenetics.* 12: 1498-1504, 2011
- 38) Küpers LK, Xu X, Jankipersadsing SA, et al.: DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. *Int J Epidemiol.* 44, 1224-1237, 2015
- 39) Witt SH, Frank J, Gilles M, et al.: Impact on birth weight of maternal smoking throughout pregnancy mediated by DNA methylation. *BMC Genomics.* 25: 290, 2018
- 40) Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al.: Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102: 15545-15550, 2005

2. 文献レビュー

2.1 出生体重と Developmental Origins of Health and Disease

2.1.1 Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) とは

"Developmental Origins of Health and Disease"とは、ヒトの成人後の健康や疾病発症は、胎内環境の影響を受けてすでに胎児期にプログラミングされている、という、Barker に始まり、その後、Gluckman と Hanson により提唱された学説である。1980 年代後半から 90 年代に報告された、出生時体重と成人後の高血圧、虚血性心疾患、糖尿病の発症が有意に相関するという疫学調査結果に基づいており^{1,2,3,4}、当初は生活習慣病胎児起源説と称された。特に、2,500 g 未満の低出生体重児では、これら疾患の発症率が高く、同様の結果は、アメリカ^{5,6}、オランダ⁷、中国⁸における疫学研究でも得られたことからこの仮説は広く支持され、さらに分子生物学的な裏づけをともない、「DOHaD 学説」として新たな医学学説に発展している^{9,10}。（図 2.1.1）

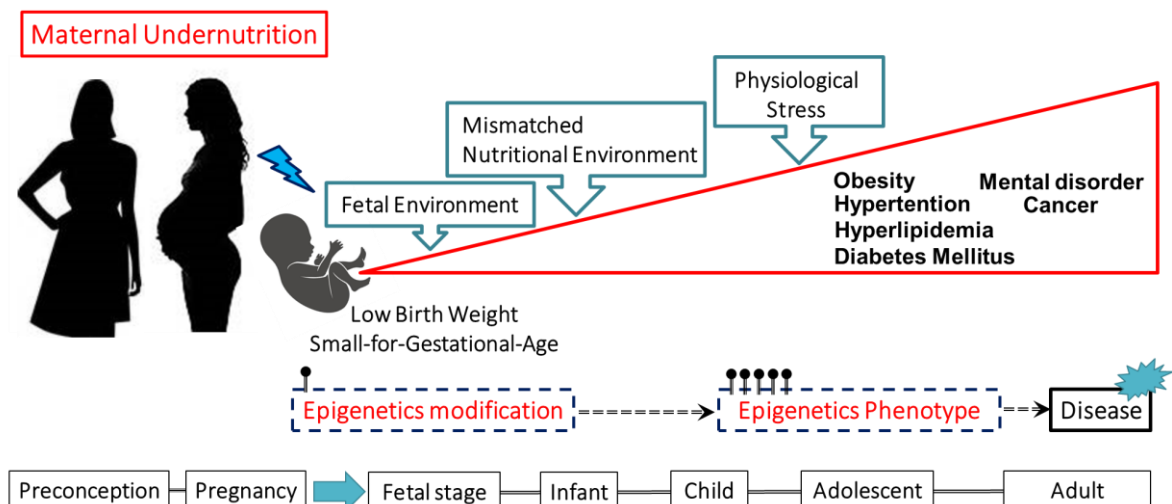


図2.1.1. DOHaD学説に基づく胎児期環境と疾患の発症

わが国の出生体重に目を向けると、戦後の栄養不足時代から高度経済成長期にかけて増加し、1975年には3,200 gに達した平均出生体重は、その後減少に転じ、2005年には3,000 gになった後、横ばいで推移している¹¹⁾。(図 2.1.2)

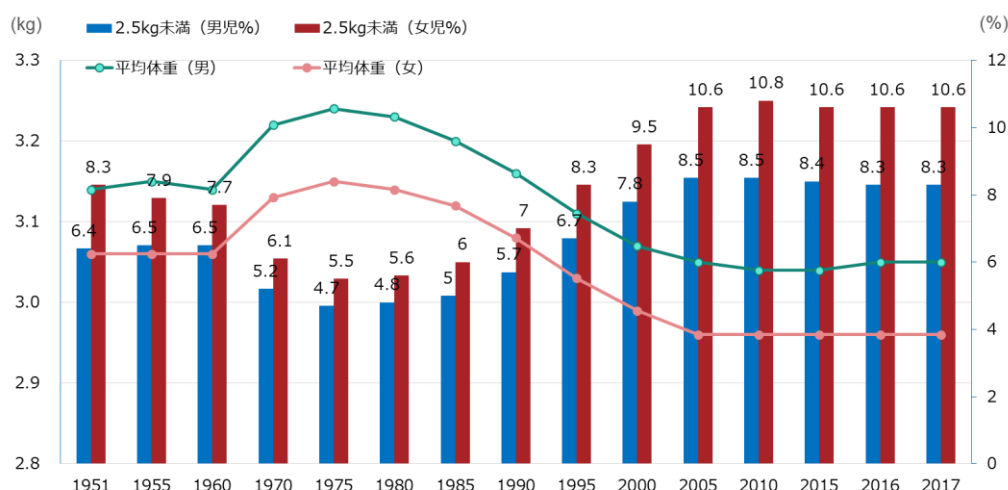


図2.1.2. わが国の出生体重の推移（単児・複児計）

また、低出生体重児（2,500 g 未満）の割合は、同じ期間に、男児では 4.7% から 8.3% に、女児では 5.5% から 10.6% に倍増している¹¹⁾。DOHaD 学説に基づくならば、わが国でみられる低出生体重児の増加が、将来、肥満、糖尿病、循環器疾患等の罹患率の増加のリスクとなる可能性が懸念される^{12,13)}。

2.1.2 わが国の平均出生体重と若年女性の体格

前述のとおり、わが国では、出生体重の低下および低出生体重児の割合が増加し、2005 年以降、大きな変化はみられていない。

この出生体重低下の要因として、医療技術の進歩による極低出生体重児（出生体重が 1,500 g 未満）および超低出生体重児（出生体重が 1,000 g 未満）の増加や、生殖医療による複児の増加が挙げられている。しかし、これらの要因を除いた、単児における 2,000 g 以上 2,500 g 未満の低出生体重児の割合も

増加しており¹¹⁾、出生体重の低下が始まった1980年では3.6%であった割合が、2000年には6.1%に増加し、その後は変化なく推移している。（図2.1.3）

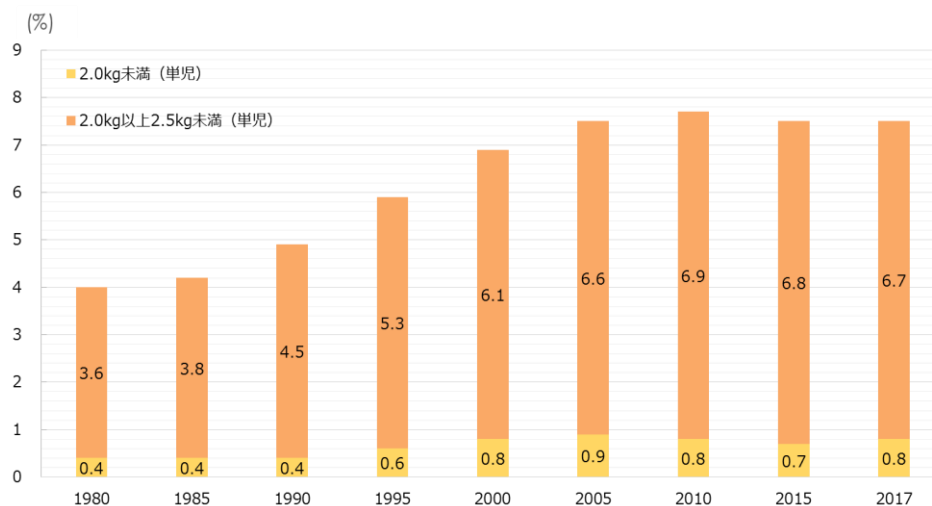


図2.1.3. 単児における低出生体重児の増加状況

吉田らは、人口動態統計特別集計データを用いて、1980年から2010年までの出生時体重の変化とその要因について、児の性別、母親の年齢、単産／複産、妊娠期間（早産／正期産／過期産）、出生順位の各要因で出生体重を調整したところ、これらの要因による平均出生体重の変化は小さかったと報告している¹⁴⁾。つまり、人口動態統計で把握されない要因である、妊娠前はやせ、妊娠中体重増加量、喫煙などの要因が、児の出生体重低下に対して大きなインパクトを有することが推察される。

日本では若い女性はやせの割合が先進諸国中で最も高い水準にあり¹⁵⁾、2017年時点において、20歳代21.7%、30歳代13.4%、40歳代10.6%と、やや緩和傾向がみられるものの、依然として高い水準のままである。この傾向は、20歳代・30歳代女性においては1980年から2000年にかけて、40歳代においては2000年から2010年にかけてみられる¹⁵⁾（図2.1.4）。平均出生体重の低下および低出生体重児の増加と女性はやせが同時期に生じているのは、興味深い動向である。

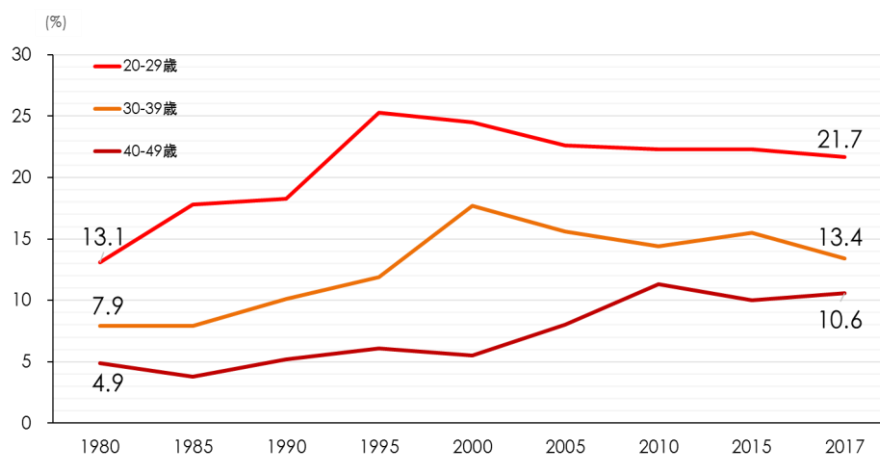


図2.1.4. 日本人女性のやせの増加

若年女性のやせの増加の背景には、スリムな体型を好ましいとする社会的風潮がもたらすやせ志向の高まりがあると考えられている。林らは、1998年の国民健康・栄養調査のデータを用い、15－39歳の成人女性における体型の過大評価とやせ願望について分析した結果、全体の48.4%もの女性が、自身の体型を「太り気味」あるいは「太っている」と評価し、43.7%が「やせ気味」あるいは「やせ」体型を望んでいることを報告した¹⁷⁾。馬場らは、やせを「幸福の手段」と位置づけ、内的要因との関連を検討し、青年期女子が感じるやせのメリットに「賞賛獲得欲求」，「女性役割受容」，「自己不全感からの脱却」が関係するとしている¹⁸⁾。前川は、青年期女子を対象に、社会的要因との関連について検討し、やせているほうが人は魅力的であるという「やせに対する価値観」，「メディアの影響」，「友人のやせ志向」が体重・体型へのこだわりに影響すると報告している¹⁹⁾。また、女子短期大学生を対象とした「やせ志向」と食事および不定愁訴の調査では、やせているにもかかわらず減量をしている者では、やせているが維持しようとしている者よりも、エネルギー，たんぱく質，脂質，鉄，ビタミンCの摂取量が少なく，だるさや集中思考困難などの不定愁訴の訴えが高いことを報告している²⁰⁾。やせ志向は内的・外的要因を受けて内在化し，不必要なダイエット行動を惹起

させ、栄養素等摂取量の減少と身体的症状につながっていると推察される。

国民健康・栄養調査結果においても、20歳代から40歳代女性におけるエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物の摂取量は、1995年から2010年にかけて経年的に減少している²¹⁾。その後は、横ばいかやや増加の傾向はみられるものの、エネルギー摂取量は20年間に約200 kcalも減少しており、若年女性の栄養不足が懸念される。（図2.1.5）

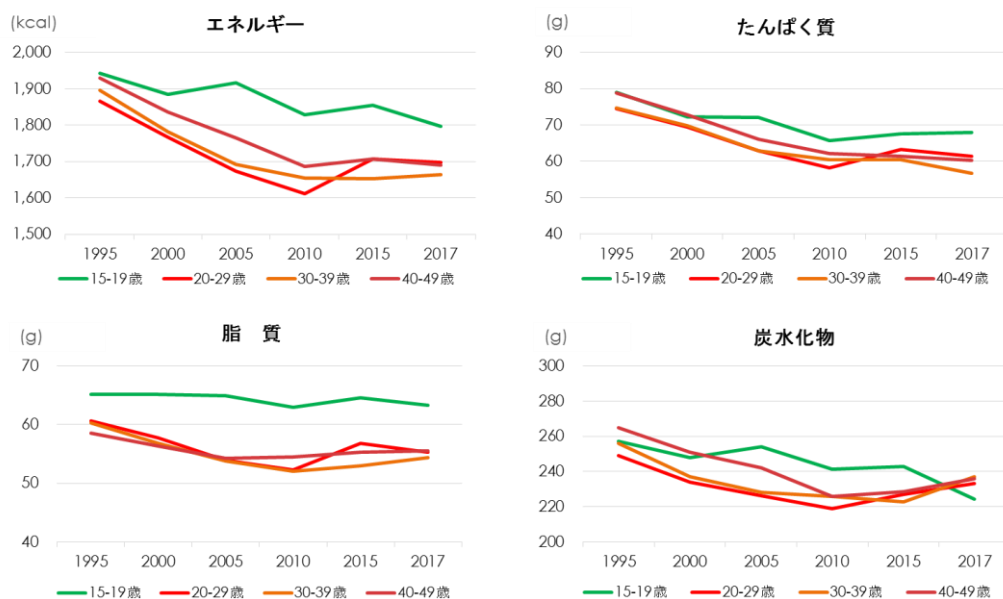


図2.1.5. わが国の女性の栄養素等摂取量の推移

厚生労働省、「国民健康・栄養調査の結果」より作図。炭水化物は、炭水化物エネルギー比率とエネルギーより算出。

日本人妊婦において、妊娠前にやせであった妊婦では、低出生体重児出産のリスクが高まることが報告されている²²⁾。村上らは、日本人妊婦において、妊娠前体格と妊娠中体重増加量が周産期転帰に与える影響について検討した結果、妊娠前体格がやせの妊婦では、低出生体重児と新生児入院のリスクが高かったことを報告している²³⁾。

これから妊娠、出産、育児を迎える若年女性のやせは、女性自身の健康のみならず、次世代の健康をも脅かす健康問題でもある。

2.1.3 妊娠中体重増加と妊娠期の栄養調査研究

妊娠中体重増加量が少ないことも、出生体重を低下させる要因のひとつである。塚本ら²⁴⁾は、妊娠中体重増加量が 8 kg 未満で低出生体重および Small-for-Gestational-Age（在胎日数に比して 10 パーセンタイル値未満の出生体重。以下、SGA）²⁵⁾のリスクが高まること、14 kg 以上では Large-for-Gestational-Age（在胎日数に比して 90 パーセンタイル値以上の出生体重。以下、LGA）²⁵⁾および妊娠高血圧症候群のリスクが高まること、8–10 kg および 12–14 kg では 10–12 kg と比較して、妊娠糖尿病、帝王切開、会陰裂傷、分娩後の危機的出血などのリスクに差はなかったことを報告している。Wataba ら²⁶⁾は、妊娠前 BMI（Body Mass Index：体重(kg)/身長(m)²）が 18.0–23.9 kg/m² の妊婦で最も妊娠中の合併症リスクが低く、BMI が 18.0 kg/m² 未満の妊婦の妊娠中体重増加量は、初産婦では 0.25–0.4kg/週、経産婦では 0.2kg 以上/週がよいと報告している。

2006 年には、「健やか親子 21」において『妊産婦のための食生活指針』が示された。「健やか親子 21」は、妊娠可能年齢にある女性のやせの増加、現在よりも体重を減らそうとしている女性が半数以上いること、エネルギー、鉄、カルシウム、葉酸等が妊娠期・授乳期における 1 日必要量を摂取できていないことについて警鐘を鳴らすとともに、『妊産婦のための食生活指針』において、妊娠前から妊娠中、授乳期にわたる好ましい食生活のあり方を示している²⁷⁾。

また、妊娠中の体重増加が控えられる傾向にあったことも出生体重減少の要因の 1 つと考えられたころから、それまで妊娠中体重増加量を 10 kg 以下に抑えることが慣習化されていたのを見直し、『妊娠期の至適体重増加チャート』が作成され、推奨体重増加量の上限値は 12.0 kg に引き上げられ、下限値が設けられた²⁷⁾。これによって、非妊時にやせ（BMI：18.5 kg/m² 未満）の女性の妊娠中体重増加量は 9 kg～12 kg、普通体格（BMI：18.5–24.9 kg/m²）

は 7 kg～12 kg, 肥満 (BMI : 25.0 kg/m² 以上) はおよそ 5 kg を目安とした個別対応となった。現在, 第 1 次の『至適体重増加チャート』と『食生活指針』は, 「健やか親子 21」 (第 2 次) へと引き継がれている²⁸⁾。

妊娠中体重増加量は, 妊娠中の栄養素摂取の結果と考えられることから, わが国の妊婦の栄養素摂取状況について, 様々な調査法および様々な妊娠中の時期で調査された結果が報告されている²⁹⁻³⁴⁾ (表 2-1-3)。緒言で述べたとおり, 妊婦の栄養素摂取・食品摂取に関する既報には, 体格にかかわらず妊娠初期, 中期, 後期のいずれの時期においてもエネルギー摂取量が少ないことや³¹⁾, やせ妊婦では主菜が少ないこと³³⁾, 低出生体重児の妊婦と正出生体重児の妊婦の間で栄養素摂取の差はなかった³²⁾という報告がみられる。先行研究では, やせ妊婦で低出生体重児出生が高まるという既報に基づき, 妊娠前体格別の栄養素等あるいは食品摂取を検討しているものが多く, 出生体重と栄養摂取との関連を検討した報告は極めて少ない。そのため, 妊婦の栄養摂取と出生体重との関連を明らかにし, 妊娠期の栄養教育に資するさらなる結果の蓄積が必要と考えられる。

表 2.1.3.わが国における妊婦を対象とした栄養素摂取・食品摂取調査研究

| Year | Journal | Authors | Number | Method/Outcome | Result |
|------|------------------------------------|------------------------|--------|--|---|
| 2011 | 母性衛生 | 今野ら ²⁹⁾ | 197 | 妊娠 12, 20, 32 週 簡易型自記式食事 歴法質問票(BDHQ) ／非妊娠時 BMI 別 の推奨体重増加量 と新生児の体格 | やせ×妊娠中体重増 加量過少の妊婦で は, 新生児の身長, 胎盤重量が小さく, 妊娠 12 週において n-3 系脂肪酸, ナトリ ウム, 亜鉛の摂取量 が少ない。 |
| 2012 | British Journal of Nutrition | Okubo ら ³⁰⁾ | 803 | 妊娠 5～39 週 diet history questionnaire (DHQ) /食事パタ ーンと SGA (在胎 | wheat products 群, す なわち, パン・菓 子・ドリンク高摂取 パターンの妊婦で SGA (在胎不当過 |

| | | | | | |
|------|--|-------------------------|-----|---|--|
| | | | | 不当過小) の出生。 調整因子あり | 小) のリスクが高い。 |
| 2013 | Journal of Obstetrics and Gynaecology Research | Kubota ら ³¹⁾ | 135 | 妊娠初期, 中期, 後期 3 日以上の写真記 録／摂取量, 母体 体重と新生児体 重, 超音波検査に よる推定胎児体重 | 妊娠期間中いずれ も 1600 kcal で変化 なし。摂取量と胎児 成長に関連なし。妊 娠前体重と新生児 体重に相関あり。妊 娠中期の母体体重 と妊娠後期の推定 胎児体重と相関あ り。 |
| 2013 | 栄養学雑誌 | 谷内ら ³²⁾ | 199 | 28～32 週 平日 2 日と土日祝 祭日のいずれか 1 日の 3 日間の秤量 法による食事調査 ／妊娠前 BMI (や せ) と低出生体重 児 | 妊娠末期のエネル ギー摂取不足。初診 時および出産時の 低 BMI が LBW 出産 に関連。 |
| 2016 | 日本公衆衛 生雑誌 | 宇野ら ³³⁾ | 141 | 妊娠 14～20 週 不連続 2 日間の食 事記録 (目安量法) ／妊娠前 BMI 区分 別の栄養素等摂取 量 | 妊娠前やせにおい て, たんぱく質, 鉄, マグネシウム, 葉酸 が有意に少ない。食 品群別では, 肉, 魚, 卵, 大豆製品が少な い傾向。料理では, 主菜が有意に少な い。 |
| 2019 | 東海公衆衛 生雑誌 | 鈴木ら ³⁴⁾ | 108 | 妊娠 16 週まで 平日と休日の不連 続な 2 日間の秤量 法記録／妊娠中の 推奨体重増加量に ついての知識の有 無と栄養素摂取量 | 妊娠中の推奨体重 増加量の知識があ る妊婦は, 知識がな い妊婦に比べて, エ ネルギー摂取量が 低く, 栄養素摂取量 は必要量を下回る 傾向。 |

2.2 妊婦がおかれる社会的・経済的な環境と児への影響

社会経済的状況は, 胎児発育とその結果である出生体重の低下に関係する大きな要因と位置づけられている。妊婦の職業や所得, 学歴, 人種などの社

社会階層と周産期アウトカムに関する研究は、歴史的に社会格差の大きいアメリカ^{35,36,37)}やイギリス^{38,39,40)}を中心に発展した。先進諸国の先行研究では、収入や雇用状態、教育歴などの社会経済的格差は、新生児死亡³⁵⁾、早産^{41,42)}、低出生体重^{35,36,37,43)}、SGA^{39,44,45)}の危険因子であることが報告されている。また、低い社会経済的地位にある妊婦の周産期アウトカムが低下する背景には、妊娠中の不十分な体重増加^{38,43)}、喫煙^{35,38,40,43)}、未婚^{39,42)}、若年妊娠⁴⁶⁾、周産期ケアの不足⁴⁵⁾が関連していることも報告されており、妊婦や児に対する社会経済的格差の影響を縮小するための介入の方向性を示唆している。

日本は、国際的には高所得国とされているが、1990年以降、正規雇用者の割合は減少傾向にある⁴⁷⁾。2014年では、非正規雇用者331万人のうち、正規の職員・従業員の仕事がないから非正規雇用である、いわゆる「不本意型」非正規雇用者の非正規総数に対する割合は18.1%と報告されている⁴⁷⁾。一世帯あたりの平均所得金額は2000年ごろから低下しており、2015年データでは、平均所得は545.8万円、中央値は428万円、200万円未満の世帯は19.6%を占める⁴⁸⁾。また、母子世帯の平均所得は270.3万円と、児童のいる世帯の707.8万円よりもはるかに低く、厳しい経済状況が伺える⁴⁹⁾。このような社会経済的な状況下にあって、わが国の妊婦における経済的格差が、妊婦自身の周産期リスクに与える影響を検討すること、および児の出生体重に与える影響を検討することは、母児二世代に及ぼす健康格差を検討することでもある。

しかしながら、わが国において、妊婦の社会経済格差に関する報告は、数件が散見されるにとどまる。藤原らは、2001年に生まれた新生児約4万人のデータを用い、胎児の発育と社会経済的格差や社会階層との関係を分析した結果、所得格差が大きい都道府県では児が低体重で生まれるリスクが高いこと、父親の就学期間が短い家庭でSGA児の出生が高い傾向にあることを報告している⁵⁰⁾。また、寺本らは、収入が低いことと妊娠前体重が低いことが出

生体重の低下と関連していると報告している⁵¹⁾。土屋らは、経済的に困窮する妊婦では、低出生体重児が高率であり、その背景には、妊婦自身およびパートナーの喫煙が関係するとしている⁵²⁾。

『健康日本 21（第 2 次）』（2012）には、「生活習慣病の予防，社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上等により，健康寿命の延伸を実現するとともに，あらゆる世代の健やかな暮らしを支える良好な社会環境を構築することにより，健康格差の縮小を実現する。」とある。全国民を対象とした国の健康施策が掲げる『良好な社会環境の構築』には，妊婦およびその児がおかれる社会環境も含まれるべきである。わが国独自の医療制度や福祉制度の下で，妊婦がおかれる社会経済的状況と，妊婦自身の周産期リスクおよび児に対する影響を明らかにすることは重要な研究課題であり，得られた知見を公表することは，本問題の解決に役立つと考えられる。そのため，本博士研究では，児童福祉法にある「入院助産制度」⁵⁴⁾を妊婦の経済的困窮の指標として用い，妊婦の周産期アウトカムと児の出生体重について検討した。

2.3 胎児期エピゲノム・プログラミングと DNA メチル化分析

2.3.1 胎児期エピゲノム・プログラミングと DNA メチル化

出生体重が低い児で，将来の肥満症や心疾患等の発症リスクが高まるという疫学研究の結果は，分子生物学的な裏づけをもって DOHaD 学説へと発展した。その根底にあるメカニズムは，子宮内環境による胎児のエピゲノム変化である。ゲノム（遺伝子）とは生物の遺伝情報であり，DNA が複製されることによって次世代へと受け継がれる。ヒトの細胞では，DNA は核の中の染色体にあり，A（アデニン），T（チミン），G（グアニン），C（シトシン）の 4 種で構成され，A と T，G と C が相補的塩基対を成し，二本鎖らせん構造をとる。この塩基配列は，個体内で変化することはない。一方，“エピ”とは，「本体そのものではなく」あるいは「付随する」といった意味の接頭語

であり、エピジェネティクスとは、DNA 本体の塩基配列の変化を伴わずに、生活環境や栄養などの環境要因によって遺伝子発現量を増減させる、細胞分裂後も継承される後天的な遺伝子発現制御機構のことである。この生体システムを形成するエピゲノムは、DNA 塩基末端（ヒトゲノムでは、CpG 配列のシトシン 5 位）のメチル化修飾や、ヒストンの N 末端部分のアセチル化またはメチル化修飾である。（図 2.3.1）

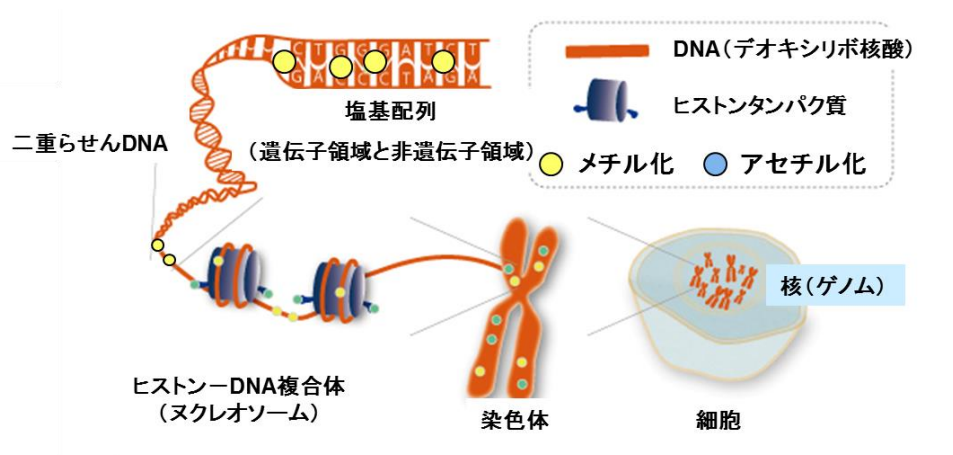


図2.3.1. エピジェネティクスな遺伝子発現制御機構

国際ヒトエピゲノムコンソーシアム ホームページより引用、著者加筆

2.3.2 胎児期エピゲノム・プログラミング

胎児期エピゲノムに関する以前の多くの研究は、胎児発育に関係するインプリンティング遺伝子である *IGF2*^{55,56,57)} や妊娠糖尿病を母体背景とする児の *MEST*⁵⁸⁾、肥満に関係する *RXRA*⁵⁹⁾ など、生活習慣病関連遺伝子の部分的メチル化分析によるものであった。近年、分子生物的分析技術の飛躍的な進歩により、全ゲノムレベルでのメチル化分析が可能となり、胎児期に受ける負の胎内環境・条件とエピゲノム変化について、網羅的 DNA メチル化解析が行われるようになった。（表 2.3.2）

表 2.3.2 新生児を対象とした全ゲノムメチル化分析研究

| Year | Journal | Authors | Number | Factor/Outcome |
|------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|
| 2011 | Epigenetics | Schroeder JW, et al. ⁶⁰⁾ | 435 | Gestational age |
| 2013 | PLoS One | Parets SE, et al. ⁶¹⁾ | 49 | Preterm birth, gestational age |
| 2015 | BMC Genomics | Fernando F, et al. ⁶²⁾ | 24 | Preterm birth |
| 2019 | Nature communications | Küpers LK, et al. ⁶³⁾ | 8,825/ 24 birth cohorts | Birthweight |
| 2015 | Int J Epidemiol | Sharp GC, et al. ⁶⁴⁾ | 1,081 | Maternal pre-BMI (Obesity) |
| 2015 | Clin Epigenetics | Ching T, et al. ⁶⁵⁾ | 20 | Early onset preeclampsia |
| 2015 | PLoS One. | Zhu L, et al. ⁶⁶⁾ | 20 | Late-onset severe preeclampsia: |
| 2015 | Hum Mol Genet | Finer S, et al. ⁶⁷⁾ | 48 | Gestational diabetes |
| 2014 | Epigenetics | Non AL, et al. ⁶⁸⁾ | 58 | Maternal depression or anxiety, or selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy |
| 2018 | Transl Psychiatry | Viuff AC, et al. ⁶⁹⁾ | 844 | Maternal depression during pregnancy |
| 2015 | Epidemiol | Küpers LK, et al. ⁷⁰⁾ | 1,423 | Maternal smoking during pregnancy |
| 2018 | BMC Genomics | Witt SH, et al. ⁷¹⁾ | 313 | Maternal smoking during pregnancy |

DOHaD の概念は、多様な背景や要因をもつ対象の分子生物学的検討を可能にし、表 2.3.2 に示したとおり、早産や、妊娠糖尿病、喫煙、精神的疾患などの母体背景がある児の高メチル化／低メチル化された遺伝子部位が報告されている。しかし、これら DNA メチル化変化を誘導する母体背景を持た

ず、正産期に出生した低出生体重児の網羅的 DNA メチル化分析の報告は調べた限りにおいてなく、低体重で出生すること自体の DNA メチル化への影響は明らかになっていない。

わが国では、2.1.2 で述べたとおり、低出生体重児が約 10% と高率であり、2,000-2,500 g で出生する単児の割合が増加している。そこで、本博士研究では、正期産低出生体重児がもつ DNA メチル化変化を明らかにすることを試みた。分析によって得られた結果は、低体重で出生することの潜在的な健康リスクについて、新たな視点をもたらす可能性があると考ええる。

2.3.3 網羅的 DNA メチル化分析の方法

ヒトゲノムでは、DNA の塩基配列が『CG』で並ぶシトシン 5 位にメチル基が添加される。メチル化シトシン (mC) は‘OFF’のシグナルとなり、プロモーター領域に mC が多いと、遺伝子発現は抑制される。(図 2.3.3.1)

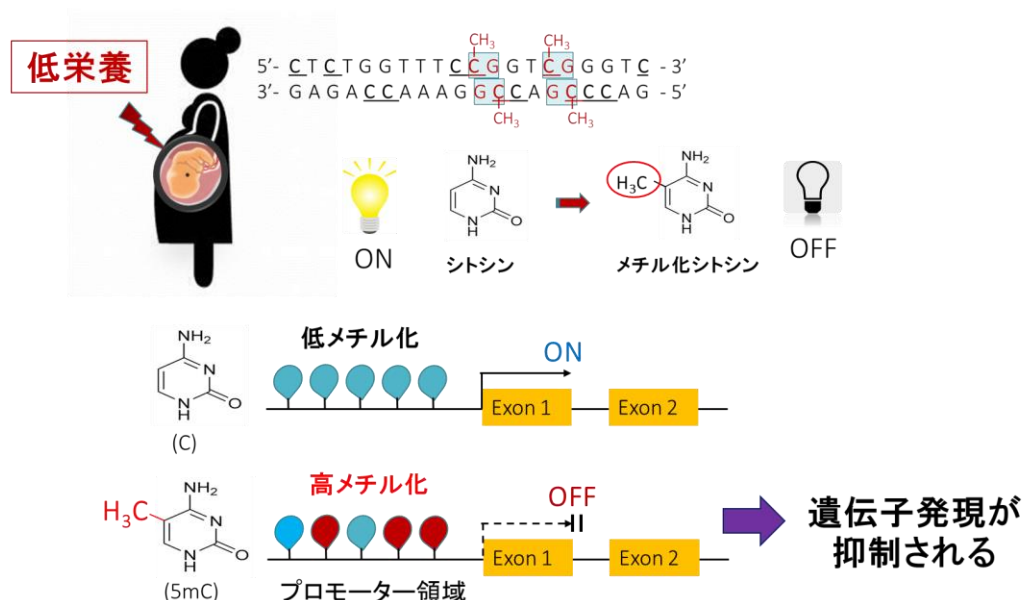


図2.3.3.1. DNAのメチル化と遺伝子発現

メチル化シトシン (mC) を特定するために、DNA にバイサルファイト処理 (重亜硫酸塩: NaHSO_3) を行う。バイサルファイト処理では、非メチル化シトシン (C) はウラシル (U) に変換される。一方、メチル化シトシン (mC) は変換されない。この原理を利用し、メチル化シトシンと非メチル化シトシンを区別することができる (図 2.3.4)。これより、特定の領域のメチル化状態を 1 塩基単位で検出することが可能になる⁷²⁾。

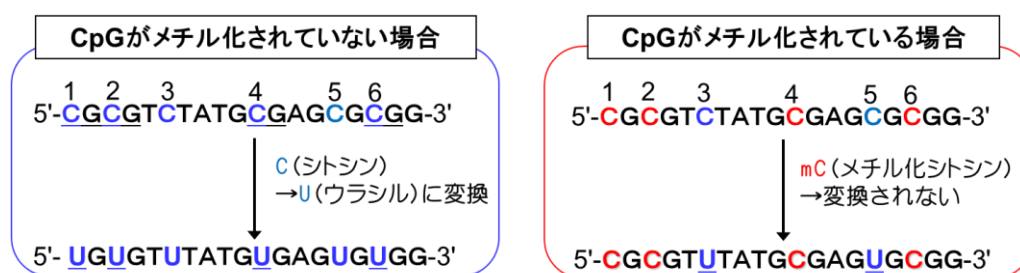


図2.3.3.2. バイサルファイト処理によるシトシンとメチル化シトシンの変換

(著者作成)

2.3.4 網羅的 DAN メチル化分析

本研究で用いたイルミナ社の Infinium Methylation EPIC BeadChip は、バイサルファイト処理後に生じるメチル化 DNA と非メチル化 DNA の塩基の違いを認識できるようプローブが設計されたヒトゲノムのメチル化解析用のマイクロアレイである。現在では、850,000 カ所以上の CpG 部位が測定可能となっており、ほとんどすべての RefSeq 遺伝子のプロモーター領域およびその周辺領域のメチル化状態を解析することができる⁷³⁾。

測定原理について示す。メチル化 DNA 由来の断片は、CpG がシトシンのままのメチル化用プローブと相補的に結合し、複合体を形成する。一方、ウラシルに変換された非メチル化 DNA 由来の断片は、非メチル化用プローブと相補的に結合し、複合体を形成する。この状態で 1 塩基伸長反応を行い、取り込まれる蛍光ラベルした dNTP (4 種類の DAN ; A, C, G, T を混合したもの) のシグナル強度からメチル化状態を定量する。(図 2.3.4)

CpGがメチル化されていない場合

もとの配列 5'-CG**CG**TCTATGCGAGCGCGG-3'

BS処理後の配列 5'-TG**TG**TTTATGTGAGTGTGG-3'



CpGがメチル化されている場合

もとの配列 5'-CG**CG**TTTATGCGAGTGC GG-3'

BS処理後の配列 5'-**CG****CG**TUTATGCGAGUGCGG-3'



$$\text{CpG Methylation (\%)} = \frac{\text{Mの蛍光シグナル強度}}{\text{Mの蛍光シグナル強度} + \text{Uの蛍光シグナル強度}}$$

図2.3.4. メチル化の定量

「エピジェネティクスキーワード事典」を参考に、著者作成

2.3.5 遺伝子オントロジーを用いた GO Enrichment 解析

遺伝子オントロジー（gene ontology : GO）とは、遺伝子の生物学的プロセス（biological process）、細胞の構成要素（cellular component）および分子機能（molecular function）に着目して、遺伝子に付けられるアノテーションである。例えば、「biological process」では、アポトーシス（GO:0006915 : apoptotic process）や、細胞周期（GO:0007049 : cell cycle）など、主に細胞内で起こるイベントが登録されており、ある遺伝子に付けられた GO を調べることで、その遺伝子の機能をある程度推定することができる。1つの遺伝子に複数の GO が付けられていることもあり、また、機能または細胞局在性が似ている遺伝子同士には同じ GO が付けられる。発現変動の可能性のある遺伝子が同定された場合、データセットによっては数百から数千個もの遺伝子が含まれていることがある。このような大量な遺伝子に対して、GO 解析を行うことにより、どのような生物学的機能をもつ遺伝子が、データセットの中に

多く含まれるのかを導き出すことができる^{74,75,76)}。英語では、GO analysis または GO enrichment analysis と表記される。GO 解析が可能なフリーソフトが提供されており、本研究では、Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID) ver. 6.8 を用いた^{77,78)}。(図 2.3.5)



図 2.3.5. DAVID による GO Enrichment 解析画面

2.4 引用文献

- 1) Barker DJ, Osmond C.: Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 297: 134-135, 1988
- 2) Barker DJ, Osmond C, Winter PD, et al.: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*. 334:577-580, 1989
- 3) Osmond C, Barker DJ.: Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 108: 545-553, 2000
- 4) Godfrey KM, Barker DJP.: Fetal programming and adult health. *Public Health Nurt*. 4: 611-624, 2001

- 5) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al.: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 94: 3246-3250, 1996
- 6) Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al.: Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 130: 278-284, 1999
- 7) Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al.: Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 84: 322-327, 2006
- 8) St Clair D, Xu M, Wang P, et al.: Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *Jama*. 294: 557-562, 2005
- 9) Gluckman PD, Hanson MA.: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 17: 1733-1736, 2004
- 10) Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, et al.: Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci*. 272: 671-677, 2005.
- 11) 厚生労働省：人口動態調査，平成30年我が国の人口動態（平成28年までの動向）人口・出生（P6～14）．<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>（参照2019-8-31）
- 12) 福岡秀興：胎児期の低栄養と成人病（生活習慣病）の発症．栄養学雑誌．68：3-7，2010
- 13) 堤誠司：若い女性と次世代への健康影響．公衆衛生．74：484-487，2010
- 14) 吉田穂波，加藤則子，横山徹爾：人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について．保健医療科学．63：2-16，2014
- 15) Sugawara A, Saito K, Sato M, et al.: Thinness in Japanese young women. *Epidemiology*. 20: 464-465, 2009
- 16) 厚生労働省：平成29年国民・健康栄養調査報告 第4部 年次別結果 肥満

及び低体重（やせ）の者の割合の年次推移。

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html （ 参 照
2019-8-31）

17) Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, et al.: Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *Br J Nutr.* 96: 1154-1162, 2006

18) 馬場 安希, 菅原 健介: 女子青年における瘦身願望についての研究. 教育心理学研究. 48: 267-274, 2000

19) 前川 浩子: 青年期女子の体重・体型へのこだわりに影響を及ぼす要因—親の養育行動と社会的要因からの検討. パーソナリティ研究. 13: 129-142, 2005

20) 俵万里子. 若年女性の体型およびやせ願望が食行動と疲労自覚症状に及ぼす影響の検討. 北陸学院大学・北陸学院大学短期大学部研究紀要. 6: 263-269, 2013

21) 厚生労働省: 平成29年国民健康・栄養調査, 第85表の1 栄養素等摂取量の平均値の年次推移.

https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html (参照2019-8-31)

22) Watanabe H, Inoue K, Doi M, et al.: Risk factors for term small-for-gestational-age infants in women with low prepregnancy body mass index. *J Obstet Gynaecol Res.* 36, 506-512, 2010

23) Murakami M, Ohmichi M, Takahashi T, et al.: Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. *Arch. Gyne. Obst.* 271: 311-315, 2005

24) Tsukamoto H, Fukuoka H, Inoue K, et al.: Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A controversial factor in reducing perinatal complications. *Euro J Obst & Gyne.* 133: 53-59, 2007

- 25) 日本小児科学会新生児委員会：新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について．日本小児科学会雑誌． 114: 1271-1293, 2010
- 26) Wataba K, Mizutani T, Suehara N, et al.: Impact of prepregnant body mass index and maternal weight gain on the risk of pregnancy complications in Japanese women. *Acta Obs Gyne*. 85: 269-276; 2006
- 27) 厚生労働省：妊産婦のための食生活指針―「健やか親子21」推進検討会報告書― 平成18年2月 「健やか親子21」推進検討会（食を通じた妊産婦の健康支援方策研究会）．
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html>（参照2019-8-31）
- 28) 厚生労働省：「健やか親子21（第2次）」について 検討会報告書2014.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041585.html>（参照2019-8-31）
- 29) 今野佳絵，福岡秀興，吉池信男，他：妊婦の体重増加量と新生児の体格・栄養素等摂取状況との関連．母性衛生． 52, 286-293, 2011
- 30) Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, et al.: Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal dietary patterns in pregnancy and fetal growth in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Br J Nutr*. 107, 1526-1533, 2012
- 31) Kubota K, Itoh H, Tasaka M, et al.: Changes of maternal dietary intake, bodyweight and fetal growth throughout pregnancy in pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaeco. Res*. 39: 1383-1390, 2013
- 32) 谷内洋子，曾根博仁：健常妊婦における栄養と妊娠経過に関する中間解析．栄養学雑誌． 71：242-252, 2013
- 33) 宇野薫，武見ゆかり，林芙美，他：妊娠前 BMI 区分やせの妊婦の栄養状態・食物摂取状況の特徴．日本公衆衛生雑誌． 63：738-749, 2016
- 34) 鈴木 美穂，鈴木 孝太，由田 克士：妊娠初期における推奨体重増加量の知識と総エネルギー摂取量，栄養素およびサプリメントの使用状況の関連．東海公衆衛生雑誌． 7：151-157, 2019

- 35) Comstock G, Shah FK, Meyer MB, et al.: Low birth weight and neonatal mortality rate related to maternal smoking and socioeconomic status. *Am J Obstet Gynecol.* 111: 53-59, 1971
- 36) Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL.: Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol.* 4: 271-278, 1994
- 37) Gould JB, LeRoy S.: Socioeconomic status and low birth weight: a racial comparison. *Pediatrics.* 82: 896-904, 1988
- 38) Kramer MS, Seguin L, Lydon J. et al.: Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 141: 194-210, 2000
- 39) Pattenden S, Dolk H, Vrijheid M.: Inequalities in low birth weight: parental social class, area deprivation, and "lone mother" status. *J Epidemiol Community Health.* 53: 355-358, 1999
- 40) Barker DJ.: The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29: 1359-1366, 2004
- 41) Messer LC, Vinikoor LC, Laraia BA, Kaufman JS, Eyster J, Holzman C, et al.: Socioeconomic domains and associations with preterm birth. *Soc Sci Med.* 67: 1247-1257, 2008
- 42) Joseph KS, Fahey J, Shankardass K, et al.: Effects of socioeconomic position and clinical risk factors on spontaneous and iatrogenic preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14:117, 2014
- 43) Deshmukh JS, Motghare DD, Zodpey SP, et al.: Low birth weight and associated maternal factors in an urban area. *Indian pediatrics,* 35: 33-36, 1998
- 44) Beard JR, Lincoln D, Donoghue D, et al.: Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: patterns of increasing disparity.

Acta Obstet Gynecol Scand. 88: 575-583, 2009

45) Mustard CA., Roos NP.: The relationship of prenatal care and pregnancy complications to birthweight in Winnipeg, Canada. *Am J Public Health.* 84: 1450-1457, 1994

46) Hayward MD, Grady WR, Billy JO.: The influence of socioeconomic status on adolescent pregnancy. *Soc Sci Q.* 73: 750-772, 1992

47) 総務省統計局. 最近の正規・非正規雇用の特徴. 2019.

<https://www.stat.go.jp/info/today/097.html> (参照2019-8-31)

48) 厚生労働省. 平成30年 国民生活基礎調査の概況. II 各種世帯の所得等の状況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa18/index.html> (参照2019-8-31)

49) 厚生労働省. グラフで見る世帯の状況 国民生活基礎調査 (平成28年)の結果から. www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/20-21-h28.pdf (参照2019-8-31)

50) Fujiwara T, Ito J, Kawachi I.: Income inequality, parental socioeconomic status, and birth outcomes in Japan. *Am J epidemiol.* 177:1042-1052, 2013

51) Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, et al.: Physical and socioeconomic predictors of birthweight in Japan. *Pediatr Int.* 48: 274-277, 2006

52) Tsuchiya S, Ohashi K.: Childbirth expense support and small-for-gestational-age infants in Japan. *Pediatr Int.* 57: 897-901, 2015

53) 厚生労働省: 健康日本 21 (第2次).

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippou21.html (参照 2019-8-31)

54) 児童福祉法. 第2章 福祉の措置及び保障—第22条 助産施設への入所. <http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?id=11&vm=04&re=02>. (参照 2019-8-31)

55) Feil R, Walter J, Allen ND, et al.: Developmental control of allelic methylation

- in the imprinted mouse *Igf2* and *H19* genes. *Development*. 120: 2933-2943, 1994
- 56) Kovacheva VP, Mellott TJ, Davison JM, et al.: Gestational choline deficiency causes global and *Igf2* gene DNA hypermethylation by up-regulation of *Dnmt1* expression. *J Biol Chem*. 282: 31777-31788, 2007
- 57) Napoli I, Blusztajn JK, Mellott TJ.: Prenatal choline supplementation in rats increases the expression of *IGF2* and its receptor *IGF2R* and enhances *IGF2*-induced acetylcholine release in hippocampus and frontal cortex. *Brain Res*. 1237: 124-135, 2008
- 58) El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, et al.: Metabolic programming of *MEST* DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 62: 1320-1328, 2013
- 59) Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, et al.: Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes*. 60: 1528–1534, 2011
- 60) Schroeder JW, Conneely KN, Cubells JF, et al.: Neonatal DNA methylation patterns associate with gestational age. *Epigenetics*. 12: 1498-1504, 2011
- 61) Parets SE, Conneely KN, Kilaru V, et al.: Fetal DNA methylation associates with early spontaneous preterm birth and gestational age. *PLoS One*. 8: e67489, 2013
- 62) Fernando F, Keijser R, Henneman P, et al.: The idiopathic preterm delivery methylation profile in umbilical cord blood DNA. *BMC Genomics*. 16: 736, 2015
- 63) Küpers LK, Monnereau C, Sharp GC, et al.: Meta-analysis of epigenome-wide association studies in neonates reveals widespread differential DNA methylation associated with birthweight. *Nat Commun*. 10: 1893, 2019
- 64) Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, et al.: Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity:

findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol.* 44: 1288-1304, 2015

65) Ching T, Ha J, Song MA, et al.: Genome-scale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia. *Clin Epigenetics.* 7: 21, 2015

66) Zhu L, Lv R, Kong L, et al.: Genome-wide mapping of 5mC and 5hmC identified differentially modified genomic regions in late-onset severe preeclampsia: A pilot study. *PLoS One.* 10: e0134119, 2015

67) Finer S, Mathews C, Lowe R, et al.: Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Hum Mol Genet.* 24: 3021-3029, 2015

68) Non AL, Binder AM, Kubzansky LD, et al.: Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy. *Epigenetics.* 9: 964-972, 2014

69) Viuff AC, Sharp GC, Rai D, et al.: Maternal depression during pregnancy and cord blood DNA methylation: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Transl Psychiatry.* 8: 244, 2018

70) Küpers LK, Xu X, Jankipersadsing SA, et al.: DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. *Int J Epidemiol.* 44: 1224-1237, 2015

71) Witt SH, Frank J, Gilles M, et al.: Impact on birth weight of maternal smoking throughout pregnancy mediated by DNA methylation. *BMC Genomics.* 25: 290, 2018

72) 牛島俊和, 眞貝洋一: エピジェネティクスキーワード事典 分子機構から疾患・解析技術まで. p.254, 羊土社, 東京, 2015

73) Moran S, Arribas C, Esteller M. Validation of a DNA methylation microarray

- for 850,000 CpG sites of the human genome enriched in enhancer sequences. *Epigenomics*. 8: 389-399, 2016
- 74) The Gene Ontology Consortium, Michael Ashburner, Catherine A Ball, Judith A. Blake, et al.: Gene Ontology: tool for the unification of biology. *Nat Genet*. 25: 25-29, 2000
- 75) Gene Ontology Consortium.: The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res*. 32: D258-D261, 2004
- 76) Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al.: Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102: 15545-15550, 2005
- 77) Dennis G, Sherman BT, Hosack DA, et al.: DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery. *Genome biology*. 4: R60, 2003
- 78) Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA.: Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID Bioinformatics Resources. *Nature Protoc*. 4. 44-57, 2009

3. <研究 1>

日本人妊婦における妊娠前体格、体型認識と妊娠中体重増加との関連

3.1 要旨

【目的】わが国の若い女性のやせの割合は、先進国中で高い水準にあるが、女性のやせは、周産期リスクや低出生体重と関連するため、妊娠前の適正な体重維持が望まれる。この女性のやせの背景にやせ志向が関連していることが知られているが、妊娠中の女性のやせ志向については未だ不明な点が多い。本研究では、妊娠前体格と体型認識、妊娠中の体重増加への受容性という点から妊娠中のやせ志向について調べ、妊娠中体重増加量や児の出生体重との関連を検討した。

【方法】対象は、妊婦健診にて研究参加の承諾が得られた正期産の日本人妊婦 304 名(20-43 歳，多胎妊娠を除外)である。妊娠前体格(Body mass index ; BMI)，妊娠前体格への体型認識，妊娠中の体重増加への受容性，妊娠中体重増加量に欠損のない 148 名を解析対象とした。健診時に，質問紙で，妊娠前体格への体型認識（「細い」「やや細い」「普通」「やや太い」「太い」の 5 件法），妊娠中体重増加への受容性（「嫌だ」「嫌だが仕方がない」「自然なこと」の 3 件法）を尋ね，診療録より妊娠前の身長と体重，出産直前の体重のデータを得た。妊娠前体格は， 18.5 kg/m^2 未満をやせ， $18.5\text{-}25.0 \text{ kg/m}^2$ 未満を普通体重， 25.0 kg/m^2 以上を肥満に分類した。

【結果】1) 妊娠前の平均 BMI は 20.6 kg/m^2 で，やせは 23.6%，肥満は 8.1%であった，2) 妊娠前体格がやせであった者の 17.1%，普通体重であった者の 32.7%が自己の体型を過大に認識していた，3) 妊娠中の体重増加への受容性と実際の妊娠中体重増加量は，妊娠前体格が，やせ，普通体重，肥満であった者の順に高かった。しかし，児の出生体重は，肥満であった者と比べて，やせまたは普通体重であった者の方が少なかった。

【結論】妊娠前のやせは4人に1人にみられ、この中に自己の体型を過大に認識している者が2割弱存在した。しかし、妊娠中体重増加への受容性と妊娠中体重増加量は、普通体重や肥満であった者より高く、妊娠中にやせ志向が変化したと考えられた。一方、児の出生体重は低く、妊娠前から適正な体重を維持する必要性が示唆された。

3.2 緒言

美容を目的としたダイエットは、主に先進国や都市部の女性において世界的に蔓延した現象であるが、わが国の女性においても若い世代を中心に強い「やせ志向」を有する者が多いことが報告されている¹⁾。20歳代女性の摂取エネルギー量は、過去20年間で1日平均200kcalの減少がみられ²⁾、低体重（以下、やせと記す）の女性の割合は、20～40歳代の全ての年代で経年増加している³⁾。

女性の体格が妊娠経過や周産期リスクに関連することはよく知られており、妊娠前の肥満や妊娠中の著しい体重増加は、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、帝王切開分娩、巨大児のリスクを高める。一方、妊娠前のやせや妊娠中の体重増加不良は早産や低出生体重児のリスクを高め^{4,5,6)}、低出生体重児では、将来肥満になった場合、肥満症やメタボリックシンドロームになりやすいことが知られている^{7,8,9)}。DOHaD学説に基づくならば、妊娠前のやせや妊娠中の体重増加不良を予防し適切な胎内栄養環境を保持することは、母親の健康と周産期リスクの軽減に加えて、次世代の肥満や生活習慣病発症予防においても有益である。しかし、妊娠前がやせであった妊婦のやせ志向が、妊娠中も継続するのであれば、十分な栄養素摂取と妊娠中体重増加を望むことができず、胎児発育に必要な胎内栄養環境が損なわれると予想される。

母児ともに有益な妊娠・出産とするためには、妊娠前から妊娠中を通じて継続した食育や健康教育が行われることが望ましい。これらの予防的な教育

において、臨床現場から示される実態に関するデータは必要不可欠であり、妊娠期の栄養教育を考案するためのエビデンスとなり得ると考えられる。

以上の背景から、本研究では、妊娠した女性の妊娠前体格およびその体格への自己認識がどのようなであったか、および、妊娠中体重増加に関して受容性がどの程度あったのかについて明らかにし、これらが妊娠中体重増加量と関連しているかどうかを検討することを目的として以下の調査を行った。

3.3 対象と方法

3.3.1 対象

対象は、妊婦健診を受診し、2015年11月～2016年4月に出産予定であった20歳以上の者のうち、本研究への参加同意が得られた日本人妊婦304名（95.9%）である。早産7名（3.6%）、過期産1名（0.5%）は、対象から除外した。研究開始前までに個人情報保護や倫理的配慮を盛り込んだ研究計画書を作成し、国立病院機構京都医療センター倫理委員会の審査と承認を受けた（承認番号15-020、承認日：2015年4月20日）。また、研究参加者にインフォームド・コンセントを行い、研究参加同意書への署名を得た。

3.3.2 方法

研究デザインは、観察研究とした。産科外来において、診察までの待ち時間を利用して研究参加者に質問紙への記入を依頼し、不明な部分は聞き取りをした。質問は、妊娠前の栄養摂取状況と妊娠前体格への体型認識について、および妊娠中の栄養摂取状況と妊娠中体重増加受容性に関するものであった。体型認識は、「細い」「やや細い」「普通」「やや太い」「太い」の5件法で、妊娠中体重増加受容性は、「妊娠期間中に体重が増えることに対してどう思っているか」について、「嫌だ」「嫌だが仕方がない」「自然なこと」の3件法で回答を得た。妊娠前の身長と体重、妊娠中の体重、検査データ、

および出産直前の体重等の情報は診療録より得た。

体格は、身長と体重から Body mass index (BMI)を次式 (体重 [kg] /身長 [m]²) で求め、肥満学会判定基準¹⁰⁾に基づいて、18.5 kg/m²未満をやせ、18.5 以上 25.0 kg/m²未満を普通体重、25.0 kg/m²以上を肥満と分類した。

妊娠中体重増加量は、「すこやか親子 21 (厚生労働省, 2006)」¹¹⁾の推奨値を基準として評価した。この基準値では、妊娠前体格がやせであった者は 9-12 kg, 普通体重であった者は 7-12 kg の妊娠中体重増加量が推奨されており、肥満の妊婦に対しては、個別対応 (5 kg 程度が一応の目安) となっている。本研究では、やせと普通体重であった者の妊娠中体重増加量について、推奨値未満であった場合を「過少」、推奨値の範囲内であった場合を「適正」、推奨値より多かった場合を「過多」と区分した。

統計解析には、対象 (304 名) から多胎妊娠、妊娠糖尿病／糖尿病既往、妊娠高血圧症候群の者を除き、妊娠前 BMI、妊娠前体格への体型認識、妊娠中体重増加への受容性、妊娠中体重増加量に欠損がないデータ (148 名) を用いた。定性データは、人数 (%) で表し、質問項目別の回答数の差の検定には Fisher の直接確率検定を用いた。定量データは、平均±標準偏差で表し、項目間差の検定は一元配置分散分析 (その後の検定として Bonferroni 検定) を用いた。統計ソフトは、IBM SPSS Statics Version 21.0 for Microsoft Windows (IBM, 東京) を用い、有意水準は 5%未満 (両側検定) とした。

3.4. 結果

3.4.1 研究参加者の属性

表 3-1 に、研究参加者の属性を示した。年齢は平均 31.2 歳 (20-43 歳) で初産が 48.6%, 妊娠前の喫煙率は 25.7%, 非就業 52.7%であった。妊娠前の平均 BMI は 20.6 kg/m²であり、BMI による体格分類は、やせが 23.6%, 普通体重が 68.2%, 肥満が 8.1%であった。

表3-1 研究参加者の属性

| 妊娠前体格区分 ^{*1} | All 148 (100.0) | やせ 35 (23.6) | 普通体重 101 (68.2) | 肥満 12 (8.1) | <i>P</i> ^{*2} |
|---------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 年齢, 歳 | 31.2±5.7 | 30.1±6.4 | 31.4±5.4 | 32.1±6.3 | 0.41 |
| 20-29歳 | 61 (41.2) | 20 (57.1) | 37 (36.6) | 4 (33.3) | 0.09 |
| 30-39歳 | 78 (52.7) | 12 (34.3) | 59 (58.4) | 7 (58.3) | 0.044 |
| 40歳以上 | 9 (6.1) | 3 (8.6) | 5 (5.0) | 1 (8.3) | 0.70 |
| 身長, cm | 158.3±5.5 | 158.8±5.2 | 157.8±5.4 | 160.4±6.6 | 0.22 |
| 妊娠前体重, kg | 51.7±8.3 | 44.0±3.6 ^{b,c} | 52.0±5.3 ^{a,c} | 71.0±5.6 ^{a,b} | < 0.001 |
| 妊娠前BMI, kg/m ² | 20.6±3.0 | 17.4±1.0 ^{b,c} | 20.9±1.7 ^{a,c} | 27.6±2.0 ^{a,b} | < 0.001 |
| 初産婦 | 72 (48.6) | 21 (60.0) | 48 (47.5) | 3 (25.0) | 0.10 |
| 喫煙習慣 | | | | | |
| なし | 94 (63.5) | 21 (60.0) | 69 (68.3) | 4 (33.3) | 0.09 |
| 妊娠前・あり | 14 (9.5) | 4 (11.4) | 7 (6.9) | 3 (25.0) | 0.05 |
| 妊娠初期まで・あり | 21 (14.2) | 7 (20.0) | 13 (12.9) | 1 (8.3) | 0.60 |
| 妊娠中・あり | 3 (2.0) | 1 (2.9) | 1 (1.0) | 1 (8.3) | — |
| 不明 | 16 (10.8) | 2 (5.7) | 11 (10.9) | 3 (25.0) | |
| 就業 | | | | | |
| あり・フルタイム | 43 (29.1) | 10 (28.6) | 32 (31.7) | 1 (8.3) | 0.60 |
| あり・パートタイム | 19 (12.8) | 4 (11.4) | 14 (13.9) | 1 (8.3) | |
| なし(主婦・学生) | 78 (52.7) | 20 (57.1) | 49 (48.5) | 9 (75.0) | |
| 不明 | 8 (5.4) | 1 (2.9) | 6 (5.9) | 1 (2.9) | |
| 児: 性別 | | | | | |
| 女児 | 79 (53.4) | 17 (48.6) | 55 (54.5) | 7 (58.3) | 0.78 |

データは、平均±標準偏差、または人数(%)で表した。

^{*1}, やせ (BMI < 18.5 kg/m²), 普通体重 (BMI 18.5 - < 25.0 kg/m²), 肥満 (BMI ≥ 25.0 kg/m²)^{*2}, 一元配置分散分析(その後の検定: Bonferroni検定). a, vs. やせ, b, vs. 普通体重, c, vs. 肥満. *P* < 0.05

3.4.2 妊娠前体格と妊娠中体重増加量

表 3-2 に、妊娠前体格と妊娠中体重増加量を示した。妊娠前体格がやせであった 35 名の体重増加量は平均 12.3 kg、普通体重であった 101 名の体重増加量は平均 10.1 kg、肥満であった 12 名の体重増加量は平均 3.7 kg であり、体格別 3 群およびその後の 2 群間比較ともに有意な差が認められた (*P* < 0.05)。

体重増加量に関しては、「適正」範は、妊娠前体格がやせであった者の 42.9%、普通体重であった者の 58.4%、肥満であった者の 58.3% に認められた。「過少」であった者は、やせであった者の 8.6% に認められ、普通体重であった者の 15.8% よりも低率であった。一方、「過多」であった者は、やせであった者の 48.6% に認められ、普通体重の 25.7% よりも高率であった。

表3-2. 妊娠前体格別の妊娠中体重増加量

| | 妊娠中体重増加量 (kg)*2 | | 体重増加 | | |
|----------------|---------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | 過少*3 | 適正*4 | 過多*5 |
| 妊娠前体格 *1 | | | | | |
| 全体 (n = 148) | 10.1 ± 4.0 | (-2.0 - 22.2) | 19 (12.8) | 81 (54.7) | 48 (32.5) |
| やせ (n = 35) | 12.3 ± 3.4 ^{b,c} | (6.1 - 22.2) | 3 (8.6) | 15 (42.9) | 17 (48.6) |
| 普通体重 (n = 101) | 10.1 ± 3.4 ^{a,c} | (0.0 - 20.5) | 16 (15.8) | 59 (58.4) | 26 (25.7) |
| 肥満 (n = 12) | 3.7 ± 4.2 ^{a,b} | (-2.0 - 12.2) | - | 7 (58.3) | 5 (41.7) |

データは、平均±標準偏差(最小値-最大値)、または人数(%)で表した。

^{*1}、やせ (BMI < 18.5 kg/m²)、普通体重 (BMI 18.5 - < 25.0 kg/m²)、肥満 (BMI ≥ 25.0 kg/m²)

^{*2}、一元配置分散分析(その後の検定: Bonferroni検定)。a, vs. やせ, b, vs. 普通体重, c, vs. 肥満。P < 0.05

^{*3}、妊娠前体格が、やせ < 9 kg; 普通体重 < 7 kg。

^{*4}、妊娠前体格が、やせ 9 - 12 kg; 普通体重 7 - 12 kg; 肥満 ≤ 5 kg。

^{*5}、妊娠前体格が、やせ > 12 kg; 普通体重 > 12 kg; 肥満 > 5 kg。

3.4.3 妊娠前体格への体型認識別にみた妊娠前体格と妊娠中体重増加量

表 3-3 に、妊娠前体格への体型認識別に、妊娠前 BMI と妊娠中体重増加量を示した。妊娠前 BMI (平均) は、妊娠前体格を「細い」と認識していた者が 17.2 kg/m²、「やや細い」が 18.8 kg/m²、「普通」が 20.1 kg/m²、「やや太い」が 22.8 kg/m²、「太い」が 26.8 kg/m²であり、5 群で有意な差が認められた。妊娠前体格がやせであった者の 82.9% が「細い／やや細い」と回答したが、17.1% は「普通」と回答した。妊娠前体格が普通体重であった者のうち、約半数は「普通」と回答したが、14.9% が「細い／やや細い」、32.7% が「やや太い／太い」と回答した。妊娠前体格が肥満であった者は、全員が「やや太い／太い」と回答した。妊娠前体格(やせ・普通体重・肥満)によって、妊娠前体型への認識は有意に異なっていたが、同じ体格の中では体型認識のされ方が異なっても妊娠中体重増加量には差がなかった。

表3-3. 妊娠前体格への体型認識別にみた妊娠前体格と妊娠中体重増加量

| | 妊娠前体格への体型認識 | | | | | P |
|----------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------------|
| | 細い (n=25) | やや細い (n=19) | 普通 (n=59) | やや太い (n=32) | 太い (n=13) | |
| 妊娠前BMI(kg/m ²) | 17.2 ± 1.2 | 18.8 ± 0.5 | 20.1 ± 1.2 | 22.8 ± 1.8 | 26.8 ± 2.7 | <0.001 ^{*2} |
| 妊娠前体格 ^{*1} | | | | | | |
| やせ | 22 (62.9) | 7 (20.0) | 6 (17.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| 普通体重 | 3 (3.0) | 12 (11.9) | 53 (52.5) | 29 (28.7) | 4 (4.0) | <0.001 ^{*3} |
| 肥満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (25.0) | 9 (75.0) | |
| 妊娠中体重増加量(kg) | | | | | | |
| やせ(妊娠前) | 12.9 ± 3.5 | 10.5 ± 2.7 | 12.6 ± 3.7 | — | — | 0.27 ^{*2} |
| 普通体重(妊娠前) | 12.2 ± 2.7 | 10.4 ± 1.7 | 10.6 ± 3.2 | 8.6 ± 3.4 | 11.1 ± 6.8 | 0.20 ^{*2} |
| 肥満(妊娠前) | — | — | — | 5.8 ± 1.7 | 3.0 ± 4.6 | 0.33 ^{*2} |

n=148. データは、平均±標準偏差、または人数(%)で表した。

^{*1}, やせ (BMI < 18.5 kg/m²), 普通体重 (BMI 18.5 - < 25.0 kg/m²), 肥満 (BMI ≥ 25.0 kg/m²)

^{*2}, 一元配置分散分析(その後の検定: Bonferroni検定).

^{*3}, Fisherの直接確率検定

3.4.4 妊娠中体重増加への受容性別にみた妊娠前体格と妊娠中体重増加量

表 3-4 に、妊娠中体重増加への受容性別に、妊娠前 BMI と妊娠中体重増加量を示した。妊娠前 BMI は、妊娠中に体重が増えることを「嫌だ」と回答した者が 22.0 kg/m², 「嫌だが仕方がない」が 20.6 kg/m², 「自然なこと」が 20.0 kg/m² であり、3 群で有意な差が認められた。妊娠前体格がやせ、普通体重、肥満のいずれにおいても「嫌だが仕方がない」と答えた者の割合が最も高かった。妊娠前体格がやせ、もしくは普通体重であった者では「自然なこと」との回答が次に多く、妊娠前体格が肥満であった者では「嫌だ」との回答が次に多かった。さらに、妊娠前体格がやせで体重が増えることが「嫌だ」と回答した者では、妊娠中の体重増加量が他の回答をした者よりも有意に多かった ($P < 0.01$)。妊娠前体格が普通体重もしくは肥満であった者では、妊娠中体重増加への受容性が異なっても妊娠中体重増加量に差はなかった。

表3-4. 妊娠中体重増加への受容性別にみた妊娠前体格と妊娠中体重増加量

| | 妊娠中体重増加への受容性 | | | P |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|
| | 嫌だ (n = 26) | 嫌だが仕方がない (n = 66) | 自然なこと (n = 56) | |
| 妊娠前BMI (kg/m ²) | 22.0 ± 3.4 ^b | 20.6 ± 3.0 | 20.0 ± 2.6 | 0.02 ^{*2} |
| 妊娠前体格 ^{*1} | | | | |
| やせ | 5 (14.3) | 16 (45.7) | 14 (40.0) | |
| 普通体重 | 17 (16.8) | 44 (43.6) | 40 (39.6) | 0.46 ^{*3} |
| 肥満 | 4 (33.3) | 6 (50.0) | 2 (16.7) | |
| 妊娠中体重増加量 (kg) | | | | |
| やせ (妊娠前) | 18.0 ± 3.0 ^{a, b} | 11.1 ± 1.7 | 11.7 ± 3.2 | 0.003 ^{*2} |
| 普通体重 (妊娠前) | 9.6 ± 4.7 | 10.2 ± 3.0 | 10.2 ± 3.2 | 0.79 ^{*2} |
| 肥満 (妊娠前) | 4.9 ± 5.5 | 2.2 ± 3.7 | 5.6 ± 2.3 | 0.51 ^{*2} |

n = 148. データは、平均±標準偏差、または人数(%)で表した。

^{*1}, やせ (BMI < 18.5 kg/m²), 普通体重 (BMI 18.5 - < 25.0 kg/m²), 肥満 (BMI ≥ 25.0 kg/m²)

^{*2}, 一元配置分散分析 (その後の検定: Bonferroni検定). ^a, vs. 嫌だが仕方がない, ^b, vs. 自然なこと

^{*3}, Fisherの直接確率検定

3.4.5 妊娠前体格と児の出生体重

妊娠前体格 (やせ, 普通体重, 肥満) 別の児の出生体重 (平均±標準偏差, 最小-最大) は, 順に, 2,906±308 (2,310-3,588) g, 2,968±351 (1,982-4,024) g, 3,242±332 (2,530-3,676) g であり, 3 群間で有意な差が認められた ($P < 0.05$)。その後の 2 群間比較では, 肥満であった者に比べて, やせ, または普通体重であった者のほうが, 児の出生体重が有意に少なかった (いずれも $P < 0.05$)。また, 妊娠前体格 (やせ, 普通体重, 肥満) 別の低出生体重児の割合は, 順に 8.6%, 7.9%, 0% であり, やせと普通体重の間に有意な差はなかった。

3.5 考察

本研究で得られた主要な結果は次の 3 点である。1) 妊娠前の平均 BMI は 20.6 kg/m² であり, やせは 23.6%, 普通体重は 68.2%, 肥満は 8.1% であった, 2) 妊娠前体格がやせであった者の 17.1%, 普通体重であった者の 32.7% が自

己の体型を BMI による体型分類よりも過大に認識していた、3) 妊娠中の体重増加への受容性と実際の妊娠中体重増加量は、妊娠前体格が、やせ、普通体重、肥満であった者の順に高かった。しかし、児の出生体重は、肥満であった者と比べて、やせまたは普通体重であった者の方が少なかった。

3.5.1 妊娠前体格と体型認識

日本は経済的に豊かでありながら成人女性の「やせ」の比率が高いという、世界でも特異な国のひとつであり、その傾向は特に若年女性で顕著である¹²⁾。そして、体型認識に関しては、厚生労働省の調査（平成 20 年国民健康・栄養調査）で、20 歳代女性の 44%が自分の体型を“太っている”または“少し太っている”と認識していることや、普通体重の約半数、やせの 13%が現在よりも体重を減らしたいと考えているという結果が示されている¹³⁾。以上の日本人若年女性のやせ志向の 1つの原因として、メディアの影響があると考えられている。ファッション雑誌を 1 誌以上定期的に購読している女子大学生では、ほとんど読まない女子大学生に比べて理想体重を標準体重の 85%以下と解答する割合が 2 倍近かったという報告がある¹⁴⁾。また、大学生対象の研究で、男性よりも女性のほうがメディアの影響を受けて瘦身理想を内在化しやすく、外見へのプレッシャーを感じやすいことや、メディアの種別ではテレビと雑誌の影響が大きかったことも報告されている¹⁵⁾。

若年女性がやせたいと願う、もう 1つの理由として「他者との比較」に敏感であることが報告されている。国民健康・栄養調査（平成 20 年）では、30 歳以上の女性では“過去の自分と比べて”太っていると認識する者の割合が高かったのに対し、20 歳代女性では“他人と比べて”自分が太っていると認識する者の割合が高かった¹³⁾。また、大都市に住む女性は人口規模の小さい地域に住む女性よりも強いスリム志向を有しているとの報告もある¹⁾。都会では、他者と比較の機会が多く、やせてより美しく見える体型になることへの文化

的・社会的圧力が強いのではないかと推察される。さらに、首都圏の女子学生を対象にした調査からは、やせ願望には「メディアの影響」とともに「友人のやせ志向」が関連していることも報告されている¹⁶⁾。つまり、メディアからの情報や他者との比較によって、理想の体型を内在化させ、それに近づこうとすることが、若い女性のやせ志向を促す要因のひとつであると考えられる。

本研究においても、妊娠前の体格がやせであってもそれを普通体重と過大認識している者は17.1%、妊娠中に体重が増えることを「嫌だ」と回答した者が14.3%おり、やせ志向を有する者は一定の割合存在することが明らかとなった。なお、本研究対象の妊娠前BMIの分布は、平成26年の国民健康・栄養調査結果の20-30歳代女性の平均値や体格分類の割合³⁾とよい一致をみており、わが国の同年代の女性の体格に近い集団であることから、得られた知見の一般化は可能であると考えられる。

3.5.2 妊娠前体格と妊娠中体重増加への受容性

本研究における主要な問い（Research question）は、以上で述べた若い女性に蔓延する強いやせ志向が妊娠中も継続するのかどうか、また実際の体重増加量にも影響するのかどうかを調べることであった。妊娠前体格がやせであった者は、妊娠後にも体重が増えることを肯定的に捉えることをせず、実際の体重増加量が少ないのではないかと仮定していたが、結果は逆であった。すなわち、妊娠前に普通体重や肥満であった者よりもやせであった者のほうが体重増加への受容性が高く、妊娠前にやせていても、やせ志向は妊娠中に変化することが示唆された。この妊娠中体重増加を妊婦自身が持つ受容性と関連させた報告は、われわれが調べた限りでは本研究が初めてである。

わが国では、「健やか親子21（厚生労働省、2006）」¹¹⁾において、適正な出生体重での出産のために、妊娠前体格区別に妊娠中体重増加量がそれぞれ

れ、やせで 9–12 kg、普通体重で 7–12 kg、肥満では個別対応とすることが推奨されている。現在、「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017」¹⁷⁾においても、わが国では妊娠中の体重増加の推奨値に関して十分なコンセンサスが得られていないとしながらも、「健やか親子 21」にて設定された妊娠前体格区分別の妊娠中体重増加の推奨値を示している。

本研究結果では、妊娠中の体重増加が「嫌だ」「嫌だが仕方がない」と答えた妊婦は約 6 割であった。妊娠中にもかかわらず、なぜ体重が増えることが嫌なのだろうか。本研究ではその理由を尋ねていないため、青年女性や若年女性対象の既報を引用し考察したい。若い女性の体重・体型へのこだわりの理由のひとつとして、他者との比較に敏感であることが示されている¹⁶⁾。また女性誌などメディアの影響で痩身理想が内在化しやすいことや¹⁵⁾、女性誌購読と食行動との関連も報告されている¹⁴⁾。以上の既報と、女性誌やマタニティ雑誌に著名人やセレブリティの女性の美しい妊娠中や出産後の写真が多く掲載されている現状を併せて考えると、妊娠中の女性の体重増加への抵抗感には、メディアを通じた他者との比較という要因が関与しているかもしれない。今後は妊娠中の女性に関しても、詳細に検討されることが望まれる。

一方で、妊娠前に肥満であった者では、妊娠中に体重が増えることに関して約 3 割が「嫌だ」と回答した。肥満妊婦では、妊娠によるさらなる体重増加を本人が許容していないことがその理由として考えられる。このことに加え、肥満妊婦では、妊娠糖尿病^{18,19,20)}や妊娠高血圧症候群の発症率^{20,21)}が高く、遅延分娩や巨大児分娩による弛緩出血等により²²⁾、難産のリスクが高まりやすいことが知られているため、これらの情報や医療従事者からの体重増加に対する指導が影響した可能性も考えられる。

3.5.3 妊娠前体格と妊娠中体重増加量，出生体重

やせ妊婦において、妊娠中の体重増加量は著者らが調査開始前に予測して

いたよりも多く、妊娠中体重増加量の平均値は「健やか親子 21」で推奨されている体重増加量に近かった。既報と比較すると、今野ら²³⁾は 197 名の妊婦を対象とした調査により、妊娠前体格別の妊娠中体重増加量の平均値は、やせであった者で 10.1 kg、普通体重であった者で 9.3 kg、肥満であった者で 8.5 kg であり、3 群間で有意差はなかったものの、やせであった者のほうが妊娠中体重増加量は多い結果となっている。また、井上ら²⁴⁾は同様の調査（妊婦 725 名）で、妊娠前体格がやせであった者では 10.2 kg、普通体重であった者で 9.7 kg、肥満であった者で 6.9 kg で、3 群で有意な差があったと報告している。以上の既報と本結果を比べると、妊娠中体重増加量は、妊娠前体格がやせ、普通体重、肥満であった者の順に多いという点で一致している。

しかし、妊娠中の体重増加量が最も多かったにもかかわらず、逆に、妊娠前体格がやせであった者では児の出生体重は少なかった。今野ら²³⁾、井上ら²⁴⁾、Harita et al.²⁵⁾も、妊娠前体格が BMI 18.5 未満の妊婦で児の出生体重が少なかったと報告しており、我々の結果と一致している。以上の結果は、妊娠前から適正範囲の体重を維持する必要性を示していると考えられる。

わが国の妊娠期女性のやせ志向や妊娠中の体重増加抑制志向と、児の出生体重低下や胎内栄養環境悪化が関連していることは、福岡²⁶⁾、堤²⁷⁾、瀧本²⁸⁾らにより指摘されており、出生した児の成人後の肥満症や生活習慣病につながることから次世代の健康への影響が危惧されている。本結果からは、妊娠前体格がやせであった者は、妊娠による体重増加への受容性が高く、実際の体重増加量も多かったが、児の出生体重は少ないことが明らかとなった。DOHaD の観点から、妊娠期には適正な体重増加のための指導を行うこと、そして妊娠前の若年女性には、美容目的の過度のダイエットを避けて適正体重を維持することが、自分自身の生涯の健康とともに、次世代の健康を守ることにもつながるということを、さまざまな食育や健康教育で伝えることが望ましいと考えられる。

3.5.4 研究の限界点と新規性

本研究の限界点は、解析したサンプルサイズが小さく結果の注意深い解釈が必要である点、および1地域の単一施設で得られた結果であり、一般化に注意を要する点である。本研究の新規性は、妊娠中の女性のやせ志向について、体型認識や妊娠中体重増加への受容性の観点から調査し、妊娠中体重増加量との関連を検討した点で、調べた限りにおいて初めての報告である。

妊娠前のやせ/肥満、妊娠中の極端に少ない/多い体重増加量は、周産期合併症のリスクを高め、出生体重の低下をもたらす。そのため、良好な妊娠転機と出生する児の健康につながる妊娠前からの栄養・健康教育の基礎データの積み上げが必要であり、本結果は、妊娠期の栄養教育を考案するためのエビデンスとなり得ると考える。今後は、妊娠中の女性の体重増加への抵抗感と、メディア等からの情報の影響について注視し、検討する必要がある。

3.6 引用文献

- 1) Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, et al.: Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *Br J Nutr.* 96: 1154-1162, 2006
- 2) 厚生労働省：平成7年－平成26年国民・健康栄養調査報告 第1部 栄養素等摂取状況調査の結果.
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html (参照 2019-8-31)
- 3) 厚生労働省：平成26年国民・健康栄養調査報告 第4部 年次別結果 肥満及び低体重（やせ）の者の割合の年次推移.
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html (参照 2019-8-31)
- 4) Wataba K, Mizutani T, Suehara N, et al.: Impact of prepregnant body mass index and maternal weight gain on the risk of pregnancy complications in Japanese

women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 85: 269-276, 2006

5) Tsukamoto H, Fukuoka H, Takimoto H, et al.: Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A controversial factor in reducing perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 133: 53-59, 2006

6) Takimoto H, Sugiyama T, Yoshiike N, et al.: Maternal weight gain ranges for optimal fetal growth in Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet.* 92: 272-278, 2006

7) Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, et al.: Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 12: 525-542, 2011

8) Yu Z, Han S, Zhu J, et al.: Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 8: e61627, 2013

9) Harder T, Rodekamp E, Plagemann A, et al.: Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 8: 849-857, 2007

10) 日本肥満学会編：肥満症治療ガイドライン． 肥満研究． 12, 2006

11) 厚生労働省：妊産婦のための食生活指針「すこやか親子 21」推進検討会。
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h02013a.html>（参照 2019-8-31）

12) Sugawara A, Saito K, Sato M, et al.: Thinness in Japanese young women. *Epidemiology.* 20: 464-465, 2009

13) 厚生労働省：平成 20 年国民・健康栄養調査報告 第 4 部 生活習慣調査の結果． <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h20-houkoku.html>（参照 2019-8-31）

14) 小澤夏紀，富家直明，宮野秀市，他：女性誌の暴露が食行動異常に及ぼす影響． 心身医学． 45：521-529, 2005

15) 浦上涼子，小島弥生，沢宮容子：メディアの利用と痩身理想の内在化との関係． 教育心理学研究． 63：309-322, 2015

16) 前川浩子：青年期女子の体重・体型へのこだわりに影響を及ぼす要因．

パーソナリティ研究. 13 : 129-142, 2005

17) 日本産科婦人科学会 : 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017.

www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf (参照 2019-8-31)

18) Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, et al.: Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 133: 1674S-1683S, 2003

19) Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M: Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health.* 91: 436-440, 2001

20) Murakami M, Ohmichi M, Takahashi T, et al.: Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. *Arch Gynecol Obstet.* 271: 311-315, 2005

21) Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, et al.: Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 106: 1357-1364, 2005

22) 井上万里子, 尾本暁子, 他 : ハイリスク妊娠の抽出 : やせ・肥満. 産婦人科の実際 65 : 1169-1176, 2016

23) 今野佳絵, 福岡秀興, 吉池信男, 他 : 妊婦の体重増加量と新生児の体格・栄養素等摂取状況との関連. 母性衛生. 52 : 286-293, 2011

24) 井上朋子, 河島亜希子, 梶村光枝, 他 : 母体非妊時体格区分からみた妊娠中の体重増加量と児出生体重との関係. 山口大学医学部附属病院看護部研究論文集. 82 : 13-16, 2007

25) Harita N, Kariya M, Hayashi T, et al.: Gestational bodyweight gain among underweight Japanese women related to small-for-gestational-age birth. *J Obstet Gynaecol Res.* 38: 1137-1144, 2012

26) 福岡秀興 : 胎児期の低栄養と成人病 (生活習慣病) の発症. 栄養学雑誌. 68 : 3-7, 2010

- 27) 堤誠司：若い女性と次世代への健康影響．公衆衛生．74：484-487，2010
- 28) 瀧本秀美：若い女性のやせ志向とダイエット 健康教育の課題．公衆衛生．74：488-491，2010

4. <研究 2>

妊娠前から妊娠中にかけての妊婦の食物摂取と児の出生体重との関連

4.1 要旨

【目的】妊娠期栄養は胎児発育に加え、児の将来の生活習慣病予防の観点からもその重要性が見直されている。本研究は、単胎妊娠の日本人妊婦における妊娠前から妊娠中の食事要因と SGA 児の関連を検討した。

【方法】単胎妊娠の日本人妊婦702名に、妊娠前、初期、後期の、米飯、肉料理、魚料理、野菜料理、緑黄色野菜、果物等の摂取頻度、サプリメント利用、喫煙を調査した。児の出生体重は、在胎期間別出生時体格基準値の10パーセンタイル値未満を『Small-for-Gestational-Age』（以下、SGA）とした。SGA 児出生と妊婦の年齢、身長、妊娠前体格、妊娠中体重増加量、食物摂取頻度、葉酸サプリメントの利用、喫煙との関連をロジスティック回帰分析で検討した。また、妊娠前から妊娠中への食物摂取状況の継続性をマクネマー分析で検討した。

【結果】解析の結果、SGA 児出生の低さには、妊娠前の緑黄色野菜の摂取頻度が高いこと[調整オッズ比:0.46, 95%信頼区間(以下, CI):0.23-0.90], 妊娠後期の野菜料理の摂取頻度が高いこと[調整オッズ比:0.49, 95%CI:0.24-0.99], 妊娠中体重増加量が多いこと[調整オッズ比:0.60, 95%CI:0.38-0.97]が関連していた。また、妊娠前に野菜料理の摂取頻度が低かった妊婦の66.3%が、妊娠後期でも摂取頻度が低いままであった($P = 0.042$)。

【結論】SGA 児出生の予防には、妊娠前や妊娠後期における不足しがちな野菜の摂取に富む食生活と、妊娠中の適正な体重増加が、SGA 児出生の減少に関連する可能性が示唆された。また、妊娠前の食生活の一部は妊娠中も継続しやすかったことから、SGA 児予防の栄養教育は妊娠前からが望ましいと考えられた。

4.2 緒言

妊娠期の適切な栄養は、妊婦自身の健康と胎児の成長に重要である。近年、出生体重が低いほど、将来、肥満症や糖尿病、心疾患等の非感染性疾患発症リスクが高まることが疫学研究によって明らかにされている^{1, 2)}。わが国の平均出生体重は、1975年から2005年にかけて約200 g低下した後、現在まで増加することなく低いままで推移している³⁾。その要因として、周産期医療の発達に伴い早産児や未熟児を救命できるようになったこと、不妊治療による複児の増加、過期産の減少、高齢出産の増加、女性のやせの増加などが指摘されている^{4, 5)}。また、2,000 g以上2,500 g未満の低出生体重の単児の割合は³⁾、同じ期間に3.6%から6.6%に増加、その後も高止まりの状態が続いており、極低出生体重児および超低出生体重児や複児の増加といった要因を除いても、低出生体重児の割合の増加がみとめられる。このような平均出生体重の低下と低出生体重児の増加は、児の将来の健康に深刻な影響を及ぼすと危惧されており、出生体重の低下を予防することは、児の将来の生活習慣病を予防する点からもその重要性が見直されている。

わが国では、妊娠可能年齢の女性のやせが増加し⁵⁾、エネルギー摂取量が減少していることから⁶⁾、妊婦の栄養素等摂取量について、秤量法、目安法、自記式食事歴法質問票、写真記録法といった異なる方法を用い、それぞれ研究によって異なる妊娠期間に調査が行われている。妊娠各期の摂取量を評価した研究では、エネルギー摂取量が妊娠中を通して有意な増減が見られないこと⁷⁾、食事摂取基準における推定必要量よりも摂取量が少ない栄養素が多く見られること⁸⁾、妊娠前体格区分から摂取量を評価した研究では、やせ妊婦において、たんぱく質、鉄、葉酸が有意に少なく、主菜の摂取量が少ないことや⁹⁾、やせ妊婦で妊娠中体重増加量が少ない妊婦では、妊娠初期のn-3系脂肪酸、ナトリウム、亜鉛の摂取量が少ないこと¹⁰⁾が報告されている。これらの既報は、低出生体重児の出産リスクが高いとされる母体要因側（妊娠前のやせ¹¹⁻¹³⁾や妊娠中体重増加の不良¹⁴⁻¹⁶⁾）から摂取量を評価した研究であり、概して栄養素摂取量の少なさを報告しているものの、児の出生体重低下との関連を検討していない。また、児の出生体重区分別に妊婦の栄養摂取を栄養素レベルで評価した研究では、低出生体重児の妊婦と正出生体重児の妊

婦で有意な差はなかったとしている¹⁷⁾。一方、食品摂取パターン別で妊婦の食事を評価した研究では、パン・菓子・ドリンクが高摂取の妊婦で、児の出生体重が低下するリスクが高かったことが報告されている¹⁸⁾。また、海外文献によるシステマティック・レビューでは、野菜・果物・全粒粉・低脂質乳製品・非加工肉の摂取が高いことを特徴とする健康的な食事パターンは、出生体重低下のリスクを減弱する傾向にあることが報告されている¹⁹⁾。わが国では、『妊産婦のための食事バランスガイド』が作成され、妊娠中に摂りたい栄養を料理の組み合わせで示している²⁰⁾。妊娠中の食事指導について、栄養素レベルの指導と、『妊産婦のための食事バランスガイド』を用いた料理レベルの指導を比較した介入研究では、料理レベルの指導の方が食物摂取状況に変化を生じやすいことが報告されている²¹⁾。そのため、本研究では、妊婦の食事を食品あるいは料理レベルの摂取頻度で調査し、児の出生体重との関連を検討することとした。

また、近年、良好な妊娠転帰をたどるためには、介入の始点を妊娠前とすることが重要であるとの認識が広まりつつある²²⁾。しかし、妊婦自身の妊娠前の食事要因と出生体重との関連を検討した報告は限られている²³⁾。

さらに、出生体重には、妊娠前のやせ、妊娠中体重増加量の不良の他にも、喫煙²⁴⁻²⁶⁾、サプリメントの摂取²⁷⁻²⁹⁾、母体年齢³⁰⁾などの要因も影響することが知られている。そのため、これらの要因を考慮したうえで、妊娠期の栄養と児の出生体重との関連を評価する必要がある。

そこで本研究では、Small-for-Gestational-Age（以下、SGA）を主要評価項目とし、母体要因の影響とともに、妊婦の妊娠前から妊娠中にかけての食事要因とSGA児出生との関連を検討し、妊娠前からの食育に役立てることを目的とした。

4.3 対象と方法

4.3.1 対象

本研究の対象は、京都市南部に位置し、地域周産期センターに指定されるA病院にて、2015年11月～2018年3月に出産した20歳以上の単胎妊娠の日

本人妊婦である。本研究の適格基準は、A センター産科外来を受診する妊婦、同意取得時の年齢が 20 歳以上の妊婦、日本語による円滑な回答が得られる者、本人の自由意思により本研究への参加同意が文書で得られた者であり、850 名が適格基準を満たし、777 名に同意を得た（同意率：91.4%）。このうち、多胎妊娠は 24 名、日本人以外の妊婦は 11 名、同意後に他院転院・他院出産となった妊婦は 40 名であり、これら対象を除いた 702 名のうち、すべてのアンケートに協力が得られた 668 名（回収率：95.2%）を本研究の対象とした。

統計解析は、早産 36 名、および出生体重に影響し得る合併症（妊娠糖尿病 42 名、糖尿病合併妊娠 18 名、妊娠高血圧症候群 35 名、（17 名重複））を除いた、母児 554 組（解析率：82.9%）を解析対象とした。妊婦の年齢、既往歴、妊娠歴、身長、妊娠前・妊娠中の体重、在胎日数、児の性別、児の出生体重等は診療録より転記した。

妊娠前体格は、体格指数 (Body Mass Index, 以下, BMI) によって、 18.5 kg/m^2 未満、 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満、 25.0 kg/m^2 以上で区分した。妊娠各期における妊娠中体重増加量は、初期（10～14 週）、中期（24～27 週）、後期（34～36 週）、分娩前（入院初日）の各時点の体重と妊娠前体重（自己申告値）の差で算出した値を用いた。

分娩前の妊娠中体重増加量は、「妊娠期の至適体重増加チャート」（厚生労働省、2006）³¹⁾の推奨値を基準として評価した。この基準値では、妊娠前体格がやせであった者は 9－12 kg、普通体重であった者は 7－12 kg の妊娠中体重増加量が推奨されており、肥満の妊婦に対しては、個別対応（5 kg 程度が一応の目安）となっている。本研究では、やせと普通体重であった者の妊娠中体重増加量について、推奨値未満であった場合を「過少」、推奨値の範囲内であった場合を「適正」、推奨値より多かった場合を「過多」と区分した。

出生体重の指標には、在胎日数、初産／経産、男児／女児別の「在胎期間別出生時体格標準値」（厚生労働科学研究班、2010）³²⁾に従って算出した出生体重のパーセンタイル値を用い、10 パーセンタイル値未満を「SGA 群」、それ以外を「非 SGA 群」とし、2 群に分けた。

4.3.2 倫理的配慮

本研究は、国立病院機構京都医療センター倫理委員会の審査と承認を受けて実施した（受付番号 15-067，承認日：2015 年 9 月 14 日）。また，大学病院医療情報ネットワークに登録（UMIN000019419）したうえで実施した。研究参加者には，対面にて，本研究の参加は自由意志によるものであること，不同意の場合でも不利益を受けることはないこと，同意撤回の機会が保証されていること，得られた回答や診療上の情報は匿名化によって個人が特定できないよう処理されることを紙面と口頭で伝え，同意書への署名を得た。

4.3.3 調査方法

調査は，妊婦健診時の診察までの待ち時間を利用して2回行った。妊娠13週以降から妊娠30週までの間に妊娠前（妊娠の2～3か月前）と妊娠初期（妊娠10週ごろ）の食物摂取頻度と生活習慣の調査を行い，妊娠30週から34週までの間に妊娠後期（妊娠30週ごろ）の食物摂取頻度と生活習慣の調査を実施した。

調査に要する時間は10分から15分程度とし，対象が妊婦であることから心身への負担に配慮して，15項目の簡易な食物摂取頻度調査票を作成し，研究参加者に記名自記式調査を依頼した。調査する項目は，『妊産婦のための食事バランスガイド』にあてはまり，対象者が主食・主菜・副菜をイメージしやすい料理や食品に限定し，主食として米飯・パン・麺のそれぞれの「摂取回数」を，主菜として肉料理と魚料理，魚料理のうち青背魚を用いる頻度（以下，青背魚），副菜として野菜料理と，野菜料理のうち緑黄色野菜を含む頻度（以下，緑黄色野菜），果物，乳製品を項目とし，これらのほかに，菓子，嗜好飲料などの体重変動に影響する可能性のある食品，および食物へのアクセスに関する項目として，惣菜の利用，持ち帰り弁当の利用，ファストフードの利用について尋ねた。肉料理からファストフードの利用までの項目は，「ほぼ毎日」，「週に3～4日」，「週に1～2日」，「月に1～2日」，「まれに」の5件法とした。また，喫煙習慣や飲酒習慣，妊娠悪阻による主観的な食

事量の変化，妊娠前・初期・後期それぞれの時期のサプリメントの利用についても尋ねた。

4.3.4 統計解析

欠損データは，項目ごとに除外した。対象特性の中で，定性データは人数（%）で表し， χ^2 検定を用いた。定量データは平均 \pm 標準偏差で表し，独立した 2 群間の t 検定を用いて評価した。

米飯，パン，麺の 1 週間の「摂取回数」の回答については，21 回以上を「1 日 3 回以上」，14 から 20 回を「1 日 2 回以上」，7 から 13 回を「1 日 1 回以上」，1 から 6 回を「1 日 1 回未満」，0 を「食べない」にカテゴリー化し，肉料理などの 5 件法で得られた回答とともに，それぞれの回答の割合を%で表し， χ^2 検定を用いた。

食事要因や母体要因の SGA 児出生に対する影響を評価するために，SGA 児出生あり・なしを従属変数，年齢（歳），身長（cm），妊娠前 BMI (kg/m^2)，食事要因（米飯，パン，麺は，回数の中央値以上と未満の 2 変数，5 件法項目では，回答の中央値以上と未満の 2 変数），葉酸サプリメントは，利用ありとなしの 2 変数），妊娠中体重増加量（過少，適正，過多），喫煙（あり，なし）を説明変数とした二項ロジスティック回帰分析による単変量解析を行い，粗オッズ比と 95%信頼区間（confidence interval，以下，CI）を求めた。多変量解析は，SGA 児出生あり・なしを従属変数とし，妊娠前は，年齢，身長，摂取頻度，喫煙を説明変数とした。妊娠後期は，年齢，身長，摂取頻度，妊娠中体重増加量，喫煙を説明変数として，調整オッズ比と 95%CI を求めた。また，多変量解析によって有意な結果が得られた食事要因について，個人における妊娠前から妊娠中にかけての摂取の変化を評価するため，回答の中央値以上と未満の 2 項分布によるマクネマー分析を行った。

統計ソフトは，IBM SPSS Statics Version 23.0 for Microsoft Windows（IBM）を用い，有意水準は 5%未満（両側検定）とした。

4.4 結果

4.4.1 対象の属性

表 4-1 に対象の特性を示した。SGA 児は全出生の 7.8%であった。

妊婦の年齢は平均値では差はなかったが、SGA 児群で 40 歳代の妊婦の割合が高かった ($P = 0.007$)。初産と経産の割合は、2 群間で差はなかった。妊婦の身長は、SGA 群で有意に低値を示したが ($P = 0.008$)、低身長 (< 150 cm) の割合に差はなかった。妊娠前 BMI は 2 群間で差はなかった。喫煙者、飲酒者の割合は、2 群間で差はなかった。妊娠悪阻中の食事量に関して、「ほとんど食べられなかった」、「あまり食べられなかった」、「変わらなかった」のそれぞれの回答の割合は、2 群間で差はなかった。妊娠中体重増加量は、SGA 群で妊娠中期から少ない傾向にあり、妊娠後期 ($P = 0.016$)、分娩前 ($P = 0.008$) と進むにつれ、体重増加量の差は拡大した。また、SGA 群では、妊娠中体重増加が過少であった妊婦の割合が高く ($P = 0.037$)、過多であった妊婦の割合は低かった ($P = 0.036$)。在胎週数は 2 群間で差はなく、早期正期産 (37~38 週) と正期産 (39~41 週) の割合も差はなかった。過期産 (42 週以上) は、本対象に含まれなかった。胎盤重量は、SGA 群で有意に低値を示した ($P < 0.001$)。

新生児の男女の比率は、2 群間で差はなかった。全児の平均出生体重は $3,030 \pm 369$ g であった。SGA 群は $2,499 \pm 193$ g、非 SGA 群は $3,075 \pm 345$ g であり、SGA 群で有意に低値を示した ($P < 0.001$)。全児の平均出生身長は、 48.6 ± 1.9 cm であった。SGA 群は 46.6 ± 1.3 cm、非 SGA 群は 48.7 ± 1.9 cm であり、SGA 群で有意に低値を示した ($P < 0.001$)。カウプ指数は、SGA 群で有意に低値を示した ($P < 0.001$)。

4.4.2 SGA 児出生と食事要因の関連

表 4-2-1 に、SGA 児と非 SGA 児の妊婦の妊娠前のそれぞれの食事要因に対

する回答の割合（％），および SGA 児出生の粗オッズ比と 95％CI を食事要因ごとに示した。妊娠前では，パン（ $P = 0.005$ ），野菜料理（ $P = 0.006$ ），緑黄色野菜（ $P = 0.023$ ）の摂取頻度に差がみられた。SGA 児出生と関連する食事要因は緑黄色野菜の摂取頻度の低さであった〔粗オッズ比 = 0.48（95％CI：0.25 - 0.92）， $P = 0.027$ 〕。

表 4-2-2 に，SGA 児と非 SGA 児の妊婦の妊娠初期のそれぞれの食事要因に対する回答の割合（％），および SGA 児出生の粗オッズ比と 95％CI を食事要因ごとに示した。妊娠初期では，いずれの食事要因についても 2 群間で差はみられなかった。

表 4-2-3 に，SGA 児と非 SGA 児の妊婦の妊娠後期のそれぞれの食事要因に対する回答の割合（％），および SGA 出生の粗オッズ比と 95％CI を食事要因ごとに示した。妊娠後期では，野菜料理（ $P < 0.001$ ）と嗜好飲料（ $P = 0.010$ ）の摂取頻度に差がみられた。SGA 児出生と関連する食事要因は野菜料理の摂取頻度の低さであった〔粗オッズ比 = 0.45（95％CI：0.24 - 0.85）， $P = 0.014$ 〕。

葉酸サプリメントの利用者の割合は，妊娠前，妊娠初期，妊娠後期ともに，2 群間で有意な差はなかった。

表4-1. 児の出生体重区分別特性

| | 全児 554(100.0) | SGA 群 43(7.8) | 非SGA 群 454(92.2) | P |
|------------------------------|------------------|------------------|---------------------|---------|
| 妊婦 | | | | |
| 年齢, 歳 | 31.6 ± 5.3 | 32.7 ± 5.6 | 31.5 ± 5.3 | 0.18 |
| 20 - 29 | 197(35.6) | 13(30.2) | 184(36.0) | 0.54 |
| 30 - 39 | 321(57.9) | 23(53.5) | 298(58.3) | 0.73 |
| ≥ 40 | 36(6.5) | 7(16.3) | 29(5.7) | 0.007 |
| 初産婦 | 271(48.9) | 21(48.8) | 250(48.9) | 0.99 |
| 経産婦 | 283(51.1) | 22(51.2) | 261(51.1) | |
| 身長, cm | 158.5 ± 5.6 | 156.3 ± 5.3 † | 158.7 ± 5.6 | 0.008 |
| < 150 cm | 24(4.3) | 2(4.7) | 22(4.3) | 0.92 |
| 妊娠前BMI, kg/m ² | 21.0 ± 3.1 | 21.0 ± 3.7 | 21.0 ± 3.0 | 0.90 |
| < 18.5 | 91(16.4) | 9(20.9) | 82(16.0) | 0.41 |
| 18.5 - 24.9 | 410(74.0) | 29(67.4) | 381(74.6) | 0.31 |
| ≥ 25.0 | 53(9.6) | 5(11.6) | 48(9.4) | 0.63 |
| 喫煙 | | | | |
| 非喫煙 | 442(79.8) | 34(79.1) | 408(79.8) | 0.89 |
| 妊娠前まで喫煙 | 50(9.0) | 5(11.6) | 45(8.8) | |
| 妊娠に気づくまで喫煙 | 51(9.2) | 3(7.0) | 48(9.4) | |
| 喫煙(妊娠後期まで) | 11(2.0) | 1(2.3) | 10(2.0) | |
| 飲酒 | | | | |
| 非飲酒 | 217(39.2) | 20(46.5) | 197(38.6) | 0.49 |
| 妊娠前まで飲酒 | 169(30.5) | 13(30.2) | 156(30.5) | |
| 妊娠に気づくまで飲酒 | 168(30.3) | 10(23.3) | 158(30.9) | |
| 飲酒(妊娠後期まで) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | |
| 妊娠悪阻中の食事 | | | | |
| ほとんど食べられなかった | 165(33.5) | 9(24.3) | 156(34.2) | 0.41 |
| あまり食べられなかった | 184(37.3) | 17(45.9) | 167(36.6) | |
| 変わらなかった | 144(29.2) | 11(29.7) | 133(29.2) | |
| 妊娠中体重増加量, kg | | | | |
| 初期(10 - 14 週) | 0.5 ± 2.0 | 0.0 ± 2.5 | 0.6 ± 2.0 | 0.20 |
| 中期(24 - 27 週) | 5.3 ± 3.2 | 4.3 ± 3.2 | 5.4 ± 3.2 | 0.13 |
| 後期(34 - 36 週) | 8.7 ± 3.5 | 7.4 ± 3.1 † | 8.8 ± 3.5 | 0.016 |
| 分娩前 | 10.1 ± 4.3 | 8.5 ± 3.7 † | 10.3 ± 4.4 | 0.008 |
| 在胎週数, 週 | | | | |
| 早期正期産(37 - 38 週) | 39.0 ± 1.1 | 39.1 ± 1.1 | 39.0 ± 1.1 | 0.28 |
| 正期産(39 - 41 週) | 218(39.4) | 15(34.9) | 203(39.7) | 0.53 |
| | 336(60.6) | 28(65.) | 308(60.3) | |
| 胎盤重量, g | 561 ± 106 | 474 ± 78 † | 568 ± 105 | < 0.001 |
| 新生児 | | | | |
| 性: 男児 | 288(52.0) | 21(48.8) | 267(52.3) | 0.67 |
| 女児 | 266(48.0) | 22(51.2) | 244(47.7) | |
| 出生体重, g | 3,030 ± 369 | 2,499 ± 193† | 3,075 ± 345 | < 0.001 |
| 出生身長, cm | 48.6 ± 1.9 | 46.6 ± 1.3 † | 48.7 ± 1.9 | < 0.001 |
| カウプ指数, g/cm ² *10 | 12.8 ± 1.1 | 11.5 ± 0.6 † | 12.9 ± 1.1 | < 0.001 |

人数(%)または平均±標準偏差. 独立した2群間のt検定, または χ^2 検定. 有意水準: 5%未満(両側検定). †: vs. 非SGA群

表4-2-1. 妊娠前における食事要因の頻度の割合とSGA児出生のオッズ比(単変量解析)

| | SGA群 | | | | 非SGA群 | | | | 単変量 [†] | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------------|------------|
| | 43 (78) | | | | 551 (922) | | | | オッズ比 | 95%信頼区間 |
| | 1日 3回以上 | 1日 2回以上 | 1日 1回以上 | 1日 1回未満 | 1日 3回以上 | 1日 2回以上 | 1日 1回以上 | 1日 1回未満 | | |
| 米飯 | 7.0 | 25.6 | 51.2 | 11.6 | 4.7 | 3.9 | 36.2 | 49.7 | 0.89 | 0.48-1.65 |
| パン | 2.3 | 0.0 | 39.5 | 44.2 | 14.0** | 0.0 | 1.6 | 51.3 | 0.64 | 0.34-1.21 |
| 麺 | 0.0 | 0.0 | 9.3 | 67.4 | 23.3 | 0.0 | 0.2 | 9.4 | 0.66 | 0.34-1.27 |
| 肉料理 | 9.3 | 62.8 | 18.6 | 4.7 | 4.7 | 19.8 | 58.9 | 18.4 | 0.70 | 0.35-1.41 |
| 魚料理 | 2.3 | 20.9 | 65.1 | 4.7 | 7.0 | 2.2 | 27.2 | 58.5 | 0.73 | 0.35-1.52 |
| 青背魚 | 0.0 | 11.6 | 51.2 | 25.6 | 11.6 | 1.0 | 8.4 | 49.1 | 1.20 | 0.63-2.28 |
| 野菜料理 | 58.1 | 30.2 | 9.3 | 2.3 | 0.0** | 69.3 | 21.9 | 7.8 | 0.62 | 0.33-1.16 |
| 緑黄色野菜 | 23.3 | 39.5 | 30.2 | 7.0 | 0.0* | 34.8 | 43.1 | 18.4 | 0.48 | 0.25-0.92* |
| 果物 | 18.6 | 23.3 | 32.6 | 14.0 | 11.6 | 22.7 | 25.0 | 30.1 | 0.83 | 0.40-1.69 |
| 乳製品 | 44.2 | 27.9 | 16.3 | 9.3 | 2.3 | 46.7 | 20.4 | 20.2 | 1.27 | 0.64-2.53 |
| 嗜好飲料 | 11.6 | 16.3 | 23.3 | 25.6 | 23.3 | 11.4 | 21.9 | 29.0 | 0.64 | 0.34-1.19 |
| 菓子 | 25.6 | 30.2 | 39.5 | 4.7 | 0.0 | 23.3 | 34.8 | 31.5 | 0.91 | 0.49-1.70 |
| インスタント食品の利用 | 0.0 | 7.9 | 39.5 | 23.7 | 28.9 | 0.8 | 6.1 | 35.2 | 1.24 | 0.64-2.40 |
| 持ち帰り弁当の利用 | 0.0 | 13.2 | 18.4 | 15.8 | 52.6 | 1.4 | 5.5 | 20.2 | 0.79 | 0.41-1.52 |
| ファストフードの利用 | 0.0 | 0.0 | 15.8 | 42.1 | 42.1 | 0.2 | 0.4 | 18.0 | 0.83 | 0.43-1.62 |
| 葉酸サプリメントの利用 | 14.0 | | | | 17.4 | | | | 0.77 | 0.32-1.88 |

妊娠前における、それぞれの食物摂取頻度の回答の割合(%)を示した。米飯・パン・麺は、1週間の回数を1日あたりに換算し、カテゴリー化したもの。葉酸サプリメントの利用:あり・なし。有意水準:5%未満(両側検定)。*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001。

[†] 過小児出生を従属変数とした単変量解析。米飯・パン・麺は1週間の回数による回答の中央値以上を「1」、その他の摂取頻度の回答の中央値以上を「1」、葉酸サプリメントは利用ありを「1」とした単変量解析。有意水準:5%未満(両側検定)。*:P<0.05。

表4-2-2. 妊娠初期における食事要因の頻度の割合とSGA児出生のオッズ比(単変量解析)

| | 過小群 | | | | 非過小群 | | | | 単変量† | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|------|------|-----------|
| | 43 (78) | | | | 551 (92.2) | | | | オッズ比 95%信頼区間 | | | |
| | 1日 3回以上 | 1日 2回以上 | 1日 1回以上 | 1日 1回未満 | 1日 3回以上 | 1日 2回以上 | 1日 1回以上 | 1日 1回未満 | | | | |
| 米飯 | 2.3 | 14.0 | 46.5 | 30.2 | 7.0 | 3.9 | 24.3 | 42.5 | 22.3 | 7.0 | 0.85 | 0.46-1.59 |
| パン | 0.0 | 41.9 | 7.0 | 39.5 | 11.6 | 2.9 | 36.8 | 6.7 | 39.7 | 13.9 | 1.28 | 0.68-2.39 |
| 麺 | 0.0 | 0.0 | 11.6 | 60.5 | 27.9 | 0.0 | 1.0 | 12.5 | 66.3 | 20.2 | 1.11 | 0.60-2.07 |
| 肉料理 | 7.0 | 48.8 | 18.6 | 9.3 | 16.3 | 10.4 | 43.2 | 27.6 | 5.5 | 13.3 | 1.09 | 0.58-2.04 |
| 魚料理 | 0.0 | 18.6 | 46.5 | 9.3 | 25.6 | 1.4 | 18.4 | 50.3 | 12.1 | 17.8 | 0.80 | 0.41-1.54 |
| 青背魚 | 0.0 | 11.6 | 39.5 | 18.6 | 30.2 | 0.4 | 7.8 | 40.3 | 25.0 | 26.4 | 1.11 | 0.60-2.07 |
| 野菜料理 | 46.5 | 39.5 | 9.3 | 0.0 | 4.7 | 56.2 | 26.8 | 9.8 | 1.8 | 5.5 | 0.68 | 0.36-1.27 |
| 緑黄色野菜 | 14.0 | 48.8 | 27.9 | 2.3 | 7.0 | 28.7 | 38.5 | 23.2 | 3.1 | 6.5 | 0.82 | 0.43-1.57 |
| 果物 | 37.2 | 14.0 | 18.6 | 16.3 | 14.0 | 36.4 | 28.6 | 19.2 | 7.6 | 8.2 | 0.57 | 0.30-1.06 |
| 乳製品 | 44.2 | 18.6 | 20.9 | 2.3 | 14.0 | 41.8 | 18.2 | 19.8 | 7.5 | 12.7 | 1.10 | 0.59-2.07 |
| 嗜好飲料 | 16.3 | 11.6 | 34.9 | 18.6 | 18.6 | 20.9 | 20.9 | 22.7 | 12.7 | 22.7 | 0.93 | 0.49-1.76 |
| 菓子 | 14.0 | 20.9 | 39.5 | 11.6 | 14.0 | 18.0 | 28.4 | 29.6 | 9.4 | 14.5 | 0.92 | 0.45-1.87 |
| インスタント食品の利用 | 2.6 | 7.7 | 23.1 | 28.2 | 38.5 | 0.8 | 6.9 | 24.9 | 22.7 | 44.7 | 1.30 | 0.66-2.53 |
| 持ち帰り弁当の利用 | 0.0 | 12.8 | 7.7 | 17.9 | 61.5 | 1.0 | 6.7 | 18.0 | 21.1 | 53.2 | 0.71 | 0.37-1.39 |
| ファストフードの利用 | 0.0 | 0.0 | 15.4 | 30.8 | 53.8 | 0.0 | 1.4 | 15.4 | 34.2 | 49.0 | 0.82 | 0.43-1.58 |
| 葉酸サプリメントの利用 | | | 59.5 | | | | | 55.6 | | | 1.17 | 0.62-2.23 |

妊娠初期における、それぞれの食物摂取頻度の割合(%)を示した。米飯・パン・麺は、1週間の回数を1日あたりに換算し、カテゴリ化したもの。葉酸サプリメントの利用:あり・なし。有意水準:5%未満(両側検定)。*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001。

† 過小児出生を従属変数とした単変量解析。米飯・パン・麺は1週間の回数による回答の中央値以上を「1」、その他は摂取頻度の回答の中央値以上を「1」、葉酸サプリメントは利用ありを「1」とした単変量解析。有意水準:5%未満(両側検定)。*: P<0.05。

表4-2-3. 妊娠後期における食事要因の頻度の割合とSGA児出生のオッズ比(単変量解析)

| | 過小群 | | | | | 非過小群 | | | | | 単変量† | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|------------|
| | 43 (78) | | | | | 551 (92.2) | | | | | オッズ比 | 95%信頼区間 |
| | 1日 3回以上 | 1日 2回以上 | 1日 1回以上 | 1日 1回未満 | 1日 食べない | 1日 3回以上 | 1日 2回以上 | 1日 1回以上 | 1日 1回未満 | 1日 食べない | | |
| 米飯 | 4.7 | 27.9 | 53.5 | 14.0 | 0.0 | 2.9 | 28.1 | 54.6 | 13.9 | 0.4 | 1.09 | 0.59-2.04 |
| パン | 0.0 | 2.3 | 48.8 | 37.2 | 11.6 | 0.2 | 1.4 | 52.7 | 40.9 | 4.9 | 0.88 | 0.47-1.65 |
| 麺 | 0.0 | 0.0 | 4.7 | 79.1 | 16.3 | 0.0 | 0.6 | 7.1 | 78.2 | 14.1 | 1.26 | 0.67-2.35 |
| 肉料理 | ほぼ 毎日 | 週に 3~4日 | 週に 1~2日 | 月に 1~2日 | まれに | ほぼ 毎日 | 週に 3~4日 | 週に 1~2日 | 月に 1~2日 | まれに | | |
| 魚料理 | 7.0 | 53.5 | 30.2 | 4.7 | 4.7 | 16.8 | 55.4 | 23.3 | 2.7 | 1.8 | 0.59 | 0.31-1.12 |
| 青背魚 | 2.3 | 32.6 | 53.5 | 7.0 | 4.7 | 1.8 | 30.0 | 59.2 | 7.5 | 1.6 | 1.15 | 0.60-2.21 |
| 野菜料理 | 0.0 | 16.3 | 51.2 | 23.3 | 9.3 | 0.8 | 11.2 | 56.8 | 20.7 | 10.6 | 0.94 | 0.49-1.84 |
| 緑黄色野菜 | 55.8 | 37.2 | 2.3 | 2.3 | 2.3*** | 73.6 | 22.7 | 3.5 | 0.2 | 0.0 | 0.45 | 0.24-0.85* |
| 果物 | 20.9 | 51.2 | 25.6 | 0.0 | 2.3 | 36.4 | 43.2 | 18.4 | 1.4 | 0.6 | 0.66 | 0.33-1.33 |
| 乳製品 | 34.9 | 25.6 | 27.9 | 11.6 | 0.0 | 33.3 | 26.2 | 29.4 | 5.9 | 5.3 | 1.04 | 0.55-1.97 |
| 嗜好飲料 | 62.8 | 23.3 | 9.3 | 2.3 | 2.3 | 57.7 | 22.7 | 13.1 | 3.5 | 2.9 | 1.24 | 0.65-2.35 |
| 菓子 | 14.0 | 7.0 | 27.9 | 30.2 | 20.9* | 7.8 | 17.8 | 35.4 | 13.3 | 25.6 | 0.61 | 0.33-1.14 |
| イースタント食品の利用 | 9.3 | 34.9 | 39.5 | 16.3 | 0.0 | 23.9 | 33.7 | 32.3 | 10.2 | 0.0 | 0.58 | 0.31-1.09 |
| 持ち帰り弁当の利用 | 0.0 | 4.7 | 25.6 | 32.6 | 37.2 | 0.0 | 2.5 | 25.2 | 32.1 | 40.1 | 1.13 | 0.59-2.15 |
| ファストフードの利用 | 2.3 | 4.7 | 11.6 | 18.6 | 62.8 | 0.4 | 3.1 | 15.3 | 23.1 | 58.1 | 0.82 | 0.43-1.56 |
| 葉酸サプリメントの利用 | 0.0 | 0.0 | 7.0 | 37.2 | 55.8 | 0.0 | 0.0 | 16.2 | 39.1 | 44.6 | 0.64 | 0.34-1.19 |
| | | | 40.0 | | | | | 33.2 | | | 1.34 | 0.58-3.10 |

妊娠前、妊娠初期、妊娠後期における、それぞれの食物摂取頻度の回答の割合(%)を示した。米飯・パン・麺は、1週間の回数を1日あたりに換算し、カテゴリー化したもの。葉酸サプリメントの利用：あり・なし。有意水準：5%未満(両側検定)。*：P<0.05，**：P<0.01，***：P<0.001。

† 過小児出生を従属変数とした単変量解析。米飯・パン・麺は1週間の回数による回答の中央値以上を「1」、その他は摂取頻度の回答の中央値以上を「1」、葉酸サプリメントは利用ありを「1」とした単変量解析。有意水準：5%未満(両側検定)。*：P<0.05。

4.4.3 SGA 児出生に対する食事要因や母体要因との関連

1) 妊娠前の食事要因や母体要因との関連

表 4-3 に、妊娠前の妊婦の食事要因（表 4-2-1.で単変量解析結果が有意であった食事要因）と母体要因ごとに、SGA 児出生のオッズ比と 95%CI を示した。SGA 児出生と、妊婦の年齢、身長、妊娠前 BMI、妊娠前の緑黄色野菜の摂取頻度、妊娠前の喫煙との関連について解析したところ、身長が低いことと（ $P = 0.009$ ）、緑黄色野菜の摂取頻度が低いことが（ $P = 0.027$ ）、SGA 児出生に関連していた。年齢および妊娠前の喫煙と SGA 児出生に有意な関連はみられなかった。さらに、年齢、身長、妊娠前の喫煙の影響を調整した後も、緑黄色野菜の摂取頻度の低さと SGA 児出生との間に有意な関連がみられた〔調整オッズ比 = 0.46（95%CI : 0.23 - 0.90）, $P = 0.023$ 〕。

2) 妊娠中の食事要因や母体要因との関連

表 4-3 に、妊娠後期の妊婦の食事要因（表 4-2-3.で単変量解析結果が有意であった食事要因）と母体要因ごとに、SGA 児出生のオッズ比および 95% CI を示した。

妊娠初期では、SGA 児出と関連する食事要因はなかったため、食品を因子とした分析は行わなかった。妊娠悪阻による食事量（ $P = 0.44$ ）、妊娠初期時点の妊娠中体重増加量（ $P = 0.20$ ）、妊娠初期の葉酸サプリメントの利用（ $P = 0.63$ ）、妊娠初期までの喫煙継続（ $P = 0.68$ ）のいずれの要因も、SGA 児出生と関連はみられなかった。そのため、多変量解析は行わなかった。

妊娠後期に、SGA 児出生に関連する可能性がある食事要因は野菜料理の摂取頻度の低さであった。SGA 児出生と、妊婦の年齢、身長、妊娠前 BMI、妊娠後期の野菜料理の摂取頻度、妊娠中体重増加量、妊娠後期までの喫煙継続との関連を解析したところ、身長が低いこと（ $P = 0.009$ ）、妊娠後期の野菜料理の摂取頻度が低いこと（ $P = 0.014$ ）、妊娠中体重増加量が少ないことが（ $P = 0.011$ ）、SGA 児出生に関連していた。年齢および妊娠後期までの喫煙継続と SGA 児出生に有意な関連はみられなかった。

さらに、年齢、身長、妊娠後期までの喫煙継続の影響を調整した後も、野菜料理の摂取頻度が低いこと〔調整オッズ比 = 0.49 (95%CI: 0.24 - 0.99), $P = 0.046$ 〕, 妊娠中体重増加量が少ないこと〔調整オッズ比 = 0.60 (95%CI: 0.38 - 0.97), $P = 0.035$ 〕に、SGA 児出生との有意な関連がみられた。

また、妊娠前に野菜料理の摂取頻度が「週に 3～4 日」以下であり、妊娠後期にも「週に 3～4 日」以下の摂取であった妊婦の割合は 66.3%であり、妊娠前の摂取頻度が妊娠中にも継続しやすいことが確認された ($P = 0.042$)。

表4-3. SGA児出生に対する妊婦の食事要因と母体要因のオッズ比

| 因子 | 単変量 [†] | | | 多変量 [‡] | | |
|------------|------------------|---------------|-------|------------------|---------------|---------|
| | オッズ比 | 95%信頼区間 | P | オッズ比 | 95%信頼区間 | P |
| 年齢 | 1.04 | (0.98-1.11) | 0.18 | — | | |
| 身長 | 0.92 | (0.87-0.98) | 0.009 | — | | |
| 妊娠前BMI | 0.99 | (0.90-1.10) | 0.90 | — | | |
| 妊娠前 | | | | | | |
| 緑黄色野菜の摂取頻度 | 0.48 | (0.25-0.92) | 0.027 | 0.46 | (0.23-0.90) | 0.023 * |
| 喫煙 | 1.05 | (0.49-2.26) | 0.90 | — | | |
| 妊娠後期 | | | | | | |
| 野菜料理の摂取頻度 | 0.45 | (0.24-0.85) | 0.014 | 0.49 | (0.24-0.99) | 0.046 * |
| 妊娠中体重増加量 | 0.56 | (0.35-0.88) | 0.011 | 0.60 | (0.38-0.97) | 0.035 * |
| 喫煙 | 1.19 | (0.15-9.54) | 0.89 | — | | |

† SGA児出生を従属変数とし、年齢(歳)、身長(cm)、妊娠前BMI(kg/m²)、妊娠前における緑黄色野菜の摂取頻度(回答の中央値以上を「1」)、妊娠後期における野菜料理の摂取頻度(回答の中央値以上を「1」)、喫煙(あり、なし)、および分娩前の妊娠中体重増加量(過少・適正・過多の3変数)を説明変数とした単変量解析。有意水準:5%未満(両側検定)。* $P < 0.05$ 。

‡ SGA児出生を従属変数とし、妊娠前は、年齢、身長、緑黄色野菜の摂取頻度、喫煙を説明変数とした多変量解析。妊娠後期は、年齢、身長、野菜料理の摂取頻度、分娩前の妊娠中体重増加量、喫煙を説明変数とした多変量解析。有意水準:5%未満(両側検定)。* $P < 0.05$ 。

4.5 考察

4.5.1 妊婦の妊娠前の食事要因と SGA 児出生との関連

妊婦の妊娠前の食事要因や母体要因と SGA 児出生との関連を検討した結果、既報にある妊娠前 BMI¹¹⁻¹³⁾ や葉酸サプリメント^{27, 28)}ではなく、緑黄色野菜の摂取頻度の低さが関連していた。これは、妊娠前では、妊娠中よりも食

生活が疎かになりやすく、不足しがちな緑黄色野菜の摂取頻度に、より顕著な差があったためと考えられる。

現在、わが国の女性の野菜の摂取量は目標とされる 350 g を大きく下回り、平成 29 年の国民健康・栄養調査結果では、20～40 歳代女性の野菜の平均摂取量は約 220～250 g 程度である¹⁴⁾。また、野菜全体量の 3 分の 1 (120 g) 以上が目標量となる緑黄色野菜はわずか 75 g 前後と、習慣的な不足が推察される³³⁾。緑黄色野菜は葉酸を多く含む食品であり、葉酸は貧血や DNA 合成に関与する重要な栄養素である。わが国では、児の神経管閉鎖障害のリスクの低減のために、妊娠を計画している女性または妊娠の可能性がある女性に対して付加的な摂取が推奨されており³⁴⁾、実質的にはサプリメントの形で摂取されていることが多い。出生体重に対する葉酸サプリメントの効果の検討では、SGA 児出生に対し、妊娠前の葉酸サプリメント摂取では予防効果はあるが^{27, 28)}、妊娠後の開始では明らかな効果は見られなかったと報告されている²⁸⁾。本研究では、葉酸サプリメントの摂取が SGA 児出生の減少に関連するという結果は得られていないが、この結果をもって、葉酸サプリメント摂取による予防的アプローチの必要性を否定するものではない。

これら既報と併せて考えると、本研究の結果はプレコンセプション・ヘルス^{35, 36)} (受胎可能年齢にある男女の妊娠前の健康) における食生活の重要性、特に、不足しがちな緑黄色野菜の摂取に富む食生活の重要性を示唆したものと考えられる。プレコンセプションケアの視点からも、妊娠可能年齢にある女性自身の健康なからだづくりの基本に食があり、それはよりよい胎児の成長につながることを、改めて広く伝えてゆく必要がある。

4.5.2 妊娠中の食事要因や母体要因と SGA 児出生との関連

妊婦の妊娠中の食事要因や母体要因と SGA 児出生との関連を検討した結果、妊娠初期では、食物摂取頻度に差はなく、妊娠悪阻による食事量の減少も関連がみられなかった。また、葉酸サプリメントの利用と喫煙にも関連がみられなかった。

妊娠後期では、野菜料理の摂取頻度の低さと妊娠中体重増加量の少なさが

SGA 児出生に有意に関連していた。葉酸サプリメントの利用と喫煙には関連がみられなかった。

妊娠中は、多くの妊婦が胎児の発育を気遣い、また専門職からの指導により、食生活を含む生活習慣全体が是正される期間である。しかし、妊娠前に野菜料理の摂取頻度が低かった妊婦の約 7 割が、妊娠後期でも野菜料理の摂取頻度が低いままであったことから、妊娠前の食習慣の一部は、妊娠しても継続しやすいと考えられた。システマティック・レビューにおいて、野菜摂取が多い食事パターンの妊婦では、SGA 児出生のリスクが軽減される傾向にあるとの報告があり¹⁹⁾、本研究結果との良い一致がみられる。これらを考え合わせると、出生体重の低下を予防するためには、栄養教育の開始時点は妊娠に気づいてからではなく、むしろ妊娠前から望ましく、それは児にとっても望ましい人生のスタートとなり、次世代の疾病予防の観点からも重要と考えられる。

喫煙は、出生体重を低下させる母体要因であることが知られているが²⁶⁾、本研究対象において、妊娠中の禁煙が困難であった妊婦は全体の 2%であった。妊婦健診時の生活指導や情報等により、妊娠中の喫煙リスクについて多くの妊婦が認知していたことが窺え、妊娠前から妊娠期にかけての禁煙指導の成果と、社会全体の嫌煙意識の高まりが浸透してきた結果と推察される。また、多くの既報¹⁷⁾にあるとおり、妊娠中体重増加量の少なさは出生体重の低下に関連しており、本研究対象ではその傾向は中期からみられた。日本産婦人科医会は、『妊娠と栄養～ちいさく産んでおおきく育てようとしなくてください～』とのタイトルで記者懇談会を行っており、その中で、「合併症のない妊婦に、ちいさく生んでおおきく育てることは推奨できない」と述べている³⁷⁾。妊娠中のより早い時点で、妊娠中体重増加量の少ない妊婦へは、過度の体重増加抑制と胎児成長への影響について保健指導や食事指導が行われることが望ましい。

4.5.3 本研究の限界と新規性

本研究の限界点として、まず、本研究に用いた食物摂取頻度簡易調査票の

信頼性と妥当性を検討していない点が挙げられる。次に、エネルギーや栄養素等摂取量については評価していない点である。また、主食・主菜・副菜をイメージしやすい料理や食品に限定したことから、卵料理や大豆製品などの摂取、食塩に関する調査項目が含まれていない点、鉄³⁸⁾やビタミンD³⁹⁾といった、葉酸以外に出生体重との関連が報告されているサプリメントの利用状況との関連を検討していない点である。さらに、妊娠前の摂取頻度は、妊娠期間中に非妊娠時の食生活の思い出しによって回答を得ているため、対象者の記憶の不確かさや、妊娠中に得られた知識による過小・過大申告の可能性について留意する必要がある。加えて、妊娠後期までの喫煙継続者が全体で2%（13名）とわずかであったことから、妊娠後期時点の喫煙リスクの解釈については慎重を要する。これらの限界点はあるものの、主食・主菜・副菜がそろった食事の回数が多いほど、エネルギー、たんぱく質、ビタミン・ミネラルの摂取量が多いことが報告されており^{40, 41)}、本研究対象においても、野菜料理や緑黄色野菜の摂取頻度の低さは、全体的な栄養素等摂取量の少なさを表している可能性がある。妊娠初期の貧血と過小児出生には関連がみられると報告されており⁴²⁾、今後、サプリメントの利用や薬剤の使用を要因に加え、本研究でみられた妊娠前後の食事性向と貧血との関連を検討することが必要である。

本研究の新規性は、出生体重に影響すると報告されている母体因子を調整したうえで、妊娠中の食事要因だけでなく、妊娠前の食事要因にも目を向け、SGA児出生との関連を食品あるいは料理レベルで評価した点であり、妊娠前からの食育にも立つデータとして活用できると考える。

食育とは、『様々な経験を通じて「食」に関する知識と「食」を選択する力を習得し、健全な食生活を実践することができる人間を育てること』とされている⁴³⁾。青年期から成人早期の食育は、まさに、未来の母親が、自身と児のための健康的な食生活を実践する知識と、それに基づく選択力を習得する意義ある機会となり得る。また、妊娠前の食育では、妊娠中にもその効果

が反映され、よい食習慣が継続されていることが重要である。本研究対象では、妊娠後期にみられる野菜料理の摂取頻度の傾向は、妊娠前から継続していた。このことは、プレコンセプションケアの一部として実施される食育が、妊娠期間中の食事性向にも影響し、ひいては SGA 児出生の予防に繋がる可能性を示唆するものと考ええる。今後、食育の方法論の検討とともに、前向き研究によって、妊娠前から妊娠中の食生活の連続的变化から児の出生体重への影響を評価する必要がある。

4.6 引用文献

- 1) Godfrey KM, Barker DJP.: Fetal programming and adult health. *Public. Health. Nurt.* 4: 611-624, 2001
- 2) Gluckman PD, Hanson MA.: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 17: 1733-1736, 2004
- 3) 厚生労働省. “人口動態調査 第7表 性別にみた出生時の体重別出生数・構成割合”. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html> (参照 2019-8-31)
- 4) 吉田穂波, 加藤則子, 横山徹爾: 人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について. *保健医療科学.* 63: 2-16, 2014
- 5) Sugawara A, Saito K, Sato M, et al.: Thinness in Japanese young women.: *Epidemiology.* 20: 464-465, 2009
- 6) 厚生労働省. “平成29年国民健康・栄養調査, 第85表 栄養素等摂取量の平均値の年次推移”.
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
(参照2019-8-31)
- 7) Kubota K, Itoh H, Tasaka M, et al.: Changes of maternal dietary intake, bodyweight and fetal growth throughout pregnancy in pregnant Japanese women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 39: 1383-1390, 2013
- 8) 渡辺優奈, 善方裕美, 石田裕美, 他: 妊婦の鉄摂取量と鉄栄養状態の縦断的検討. *栄養学会誌.* 71: S26-S38, 2013

- 9) 今野佳絵, 福岡秀興, 吉池信男, 他 : 妊婦の体重増加量と新生児の体格・栄養素等摂取状況との関連. 母性衛生. 52: 286-293, 2011
- 10) 宇野薫, 武見ゆかり, 林芙美, 他 : 妊娠前 BMI 区分やせの妊婦の栄養状態・食物摂取状況の特徴. 日本公衆衛生雑誌. 63: 738-749, 2016
- 11) Murakami M, Ohmichi M, Takahashi T, et al.: Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. *Arch. Gyne. Obst.* 271: 311-315, 2005
- 12) Watanabe H, Inoue K, Doi M, et al.: Risk factors for term small-for- gestational-age infants in women with low prepregnancy body mass index. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 36: 506-512, 2010
- 13) Yu Z, Han S, Zhu J, et al.: Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 16: e61627, 2013
- 14) Harita N, Kariya M, Hayashi T, et al.: Gestational bodyweight gain among underweight Japanese women related to small-for-gestational-age birth. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 38: 1137-1144, 2012
- 15) Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, et al.: Maternal weight gain ranges for optimal feral growth in Japanese women. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 92: 272-278, 2006
- 16) Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al.: Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 6: 2207-2225, 2017
- 17) 谷内洋子, 曾根博仁 : 健常妊婦における栄養と妊娠経過に関する中間解析. 栄養学雑誌. 71: 242-252, 2013
- 18) Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, et al.: Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal dietary patterns in pregnancy and fetal growth in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Br. J. Nutr.* 107: 1526-1533, 2012
- 19) Chia AR, Chen LW, Lai JS, et al.: Maternal Dietary Patterns and Birth

Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 10: 685-695, 2019

20) 厚生労働省, 「健やか親子 21」推進検討会. 「妊産婦のための食事バランスガイド」の活用の基本的考え方. 平成 18 年 2 月.

<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html> (参照 2019-11-8)

21) 林 芙美: “妊産婦のための食事バランスガイド”を活用した栄養教育及びセルフモニタリングについて. 栄養学雑誌. 68: 359-372, 2010

22) Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al.: Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet.* 391: 1830–1841, 2018

23) 津田淑江, 小寺俊子, 大家千恵子: 妊娠前の母親の食生活・栄養状態と低体重児出産との関連. 日本家政学会誌. 53: 1009-1020, 2002

24) Cnattingius S.: The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine. Tob. Res.* 6: S125-S140, 2004

25) Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, et al.: In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198: 1-6, 2008

26) Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, et al.: The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 13: 1372, 2018

27) Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A, et al.: Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br. J. Nutr.* 102: 777-785, 2009

28) Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al.: Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational-age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 122: 478-490, 2015

29) Devakumar D, Fall CH, Sachdev HS, et al.: Maternal antenatal multiple micronutrient supplementation for long-term health benefits in children: a

systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 14: 90, 2016

30) Restrepo-Méndez MC, Lawlor DA, Horta BL, et al.: The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison.

Paediatr Perinat Epidemiol. 29: 31-40, 2015

31) 厚生労働省, 「健やか親子 21」推進検討会. 「妊娠期の至適体重増加チャート」について. 平成 18 年 2 月.

<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html> (参照 2019-11-8)

32) 日本小児科学会新生児委員会: “新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について”. 日本小児科学会雑誌. 114: 1271-1293, 2010

33) 厚生労働省. “平成 29 年国民健康・栄養調査の概要, 野菜摂取量の平均値 (20 歳以上, 性・年齢階級別), 女性”.

https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html (参照 2019-8-31)

34) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書. “5. 2. 6. 葉酸 4. 妊娠可能な女性への注意事項”. 東京: 第一出版, 2014

35) World Health Organization. “Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health.: Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity”.

http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/concensus_preconception_care/en/ (参照 2019-8-31)

36) Centers for disease control and prevention. “Before pregnancy, overview, what is preconception health and health care?”.

<https://www.cdc.gov/preconception/index.html> (参照 2019-8-31)

37) 公益財団法人日本産婦人科医会: 第 95 回記者懇談会 2016.02.12.

<http://www.jaog.or.jp/about/conference/>, (参照 2019-8-31)

38) Iqbal S, Ekmekcioglu C.: Maternal and neonatal outcomes related to iron supplementation or iron status: a summary of meta-analyses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 32: 1528-1540, 2019

39) Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, et al.: Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of

Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 11: E442, 2019

40) Kakutani Y, Kamiya S, Omi N.: Association between the frequency of meals combining “Shushoku, Shusai, and Hokusai” (Staple food, main dish, and side dish) and intake of nutrients and food groups among Japanese young adults aged 18-24 years: a cross-sectional study, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 61: 55–63, 2015

41) 黒谷佳代, 中出麻紀子, 瀧本秀美: 主食・主菜・副菜を組み合わせた食事と健康・栄養状態ならびに食物・栄養素摂取状況との関連—国内文献データベースに基づくシステマティックレビュー—. *栄養学雑誌*. 76: 77-88, 2018

42) Badfar G, Shohani M, Soleymani A, et al.: Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 3: 1728-1734, 2019

43) 農林水産省. “食育基本法・食育推進基本計画等, 食育基本法 (平成 27 年 9 月 11 日最終改正)”. <http://www.maff.go.jp/j/syokuiku/kannrennhou.html> (参照 2019-8-31)

5. <研究 3>

妊婦の社会経済的格差が周産期リスクと児の出生体重に及ぼす影響

5.1 要旨

【目的】先進諸国においては、経済的に困窮する妊婦では、早産や低出生体重児が多いことが報告されているが、わが国では、妊婦の社会経済的格差が出生アウトカムへ及ぼす影響を検討した研究は少ない。本研究は、妊婦の社会経済的格差が周産期リスクと児の出生体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】1,970 名の妊婦の妊娠経過と児の出生データを後方視的に検討した。経済的困窮の指標に入院助産制度を用い、制度利用者を経済的困窮群（以下、困窮群）とし、非利用者を非困窮群とした。主要評価項目は、在胎日数に対する相対的低体重を示す Small-for-Gestational-Age（以下、SGA）児とし、副次評価項目は、周産期リスクとして、早産、緊急帝王切開とした。

【結果】困窮群と非困窮群において、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候の発症率、早産の割合、緊急帝王切開の割合に差はなく、経済格差の周産期リスクへの影響はみられなかった。一方、困窮群において、SGA 児の出生率が高く、年齢や妊娠前体格、妊娠中の体重増加、妊娠前喫煙の影響を除いても、SGA 児の出生に対して経済格差の影響が認められた。

【結論】本研究の結果から、わが国の妊婦における経済格差は、児の出生体重を減少させる危険因子であることが示唆された。

5.2 緒言

先進諸国の先行研究では、収入や雇用状態、教育歴などの社会経済的状況（socioeconomic status : SES）は、子宮内胎児発育制限¹⁾や早産（在胎週数 37 週未満の出生）²⁻⁴⁾、低出生体重（2,500 g 未満の出生体重）^{1,4)} や在胎期間

に対する相対的な低出生体重（Small-for-Gestational-Age：SGA；在胎日数に対する 10 パーセンタイル値未満の出生体重）⁵⁾の危険因子であることが報告されている。日本は、国際的には高所得国とされているが、非正規雇用者の割合は 2000 年頃より増加しており、所得格差が進んでいる⁶⁾。そのような社会状況下にあって、わが国の妊婦がおかれる社会経済的状況と早産などの周産期リスクや児の出生体重との関連を明らかにしてゆくことは重要な研究課題である。

わが国では、妊婦または家族の生活習慣が、周産期リスクや出生体重に対して与える影響について検討されているが、妊婦の社会経済的状況が与える影響に関する報告は数本しか見られない。環境省によるエコチル調査では、喫煙と SGA が関連していることが報告されているが、社会経済的状況については検討されていない⁷⁾。また、塚本らは、妊娠中の喫煙、妊娠前体格、妊娠中体重増加量が児の出生体重に影響すると報告しているが、同じく社会経済的状況については検討していない⁸⁾。

一方、社会経済的状況との関連についての報告は、先章の先行研究に示したとおり、藤原らによって、父親の教育歴の違いと所得格差の大きい都道府県に居住していることが SGA と関連していると報告されている⁹⁾。また、寺本らは、妊娠前 BMI が低いことと SGA が、低収入と女兒であることが低出生体重に関連していると報告している¹⁰⁾。しかしながら、これらの報告では、妊婦の生活習慣の影響を調整して、社会経済的状況について報告してはいない。

そのため、本研究では、周産期リスクや児の出生体重に関連する生活習慣の影響を統計的に調整し、妊婦の社会経済的状況と、これらの周産期アウトカムとの関連を検討することとした。具体的には、妊婦およびパートナーの就労状況などの社会経済的状況と、妊娠前体格や喫煙などの生活習慣の両方の情報を得て、さらに、児童福祉法によって定められている『入院助産制度』

を妊婦の経済的困窮の指標に用い、主要評価項目を SGA（10 パーセンタイル値未満の出生体重）、副次評価項目を早産、緊急帝王切開、LGA（90 パーセンタイル値以上の出生体重）とし、これらに対する妊婦の経済的貧困が関連するかを、ロジスティック回帰分析により検討した。

本研究の目的は、わが国の妊婦における経済格差が、周産期リスクおよび児の出生体重に影響するかを評価することである。

5.3 対象と方法

5.3.1 研究デザイン

本研究デザインは、後方視的疫学研究である。STROBE ガイドラインに沿って記載、報告している¹¹⁾。

5.3.2 倫理的配慮

この研究は、国立病院機構京都医療センターの倫理委員会（承認番号：16-090）によって承認された。本研究は、後方視的疫学研究であるため、オプトアウトによる研究説明と同意撤回の機会を保障し、同意を得た。

5.3.3 対象

2007 年 1 月から 2011 年 12 月に出産した妊婦 2,889 名が抽出された。そのうち、多胎妊娠、日本人以外の妊婦、転院および他院出産の妊婦は除外された。欠損データがある対象は解析から除外した。すべての項目が揃った 1,970 ペアを対象とし（解析率 73.3%）、入院助産制度利用妊婦を経済的困窮群（ $n = 197$ 、以下、困窮群）、非利用妊婦を非困窮群（ $n = 1,773$ ）として 2 群に分けた（図 5-1）。

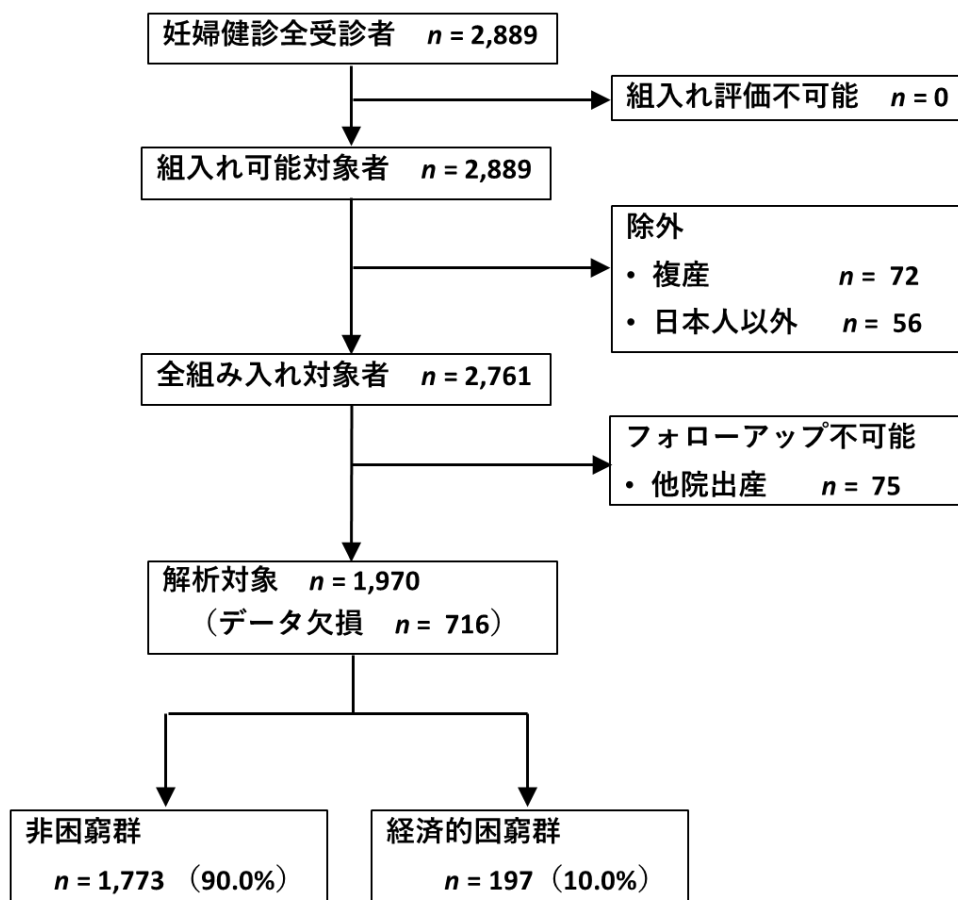


図5-1. 対象者フロー

5.3.4 妊婦の経済的指標

本研究では、妊婦の経済的困窮の指標に、入院助産制度を用いた¹²⁾。入院助産制度とは、児童福祉法第22条に定められた、『経済的理由により、分娩施設に入院することが困難な妊婦については、入院助産施設（診療科に産科がある一般病院や助産院）に入院させる対応をとること』を定めた制度である。この制度の利用を希望する妊婦は、居住する市町村に申請が必要で、所得額の証明などが求められる。入院助産制度利用者は、一般的に、生活保護世帯、非課税世帯、所得税の免除の妊婦が対象とされており、所得税免除世帯の年収は、おおよそ200万円である。

5.3.5 データの収集

入院助産制度利用者は、レセプトデータで確認した。その他の社会的状況を示す項目（妊婦の就労状況、婚姻状況、養育する児の数、パートナーの年齢と就労状況）は、助産録から得た。妊婦の基本情報である、年齢、身長、妊娠歴（初産／経産）、妊娠前体重、喫煙習慣、飲酒習慣、既往歴（高血圧、糖尿病、精神疾患、感染症など）、妊娠中体重増加量、妊娠合併症である妊娠高血圧症候群と妊娠糖尿病の発症、既往帝王切開等などの情報は診療録より得た。また、胎数、児の性別、在胎日数、分娩形態（経膈分娩／帝王切開、および緊急性）、アプガー指数、出生体重、出生身長は、助産録より得た。

妊娠前BMI（Body mass index：体重〔kg〕/身長〔m〕²）は、日本肥満学会ガイドラインに従い、18.5 kg/m²未満をやせ、18.5–24.9 kg/m²を普通体重、25.0 kg/m²以上を肥満として分類した。日本産科婦人科学会ガイドラインに従い、22週未満の出生を死産、37週未満の出生を早産とした。

日本小児科学会新生児委員会によって示された「在胎期間別出生時体格標準値」を基準とし、初産／経産別、男児／女児別、在胎日数別の出生体重が、10パーセンタイル値未満をSGA、90パーセンタイル値以上をLarge-for-Gestational-Age（以下、LGA）とした¹³⁾。

5.3.6 サンプルサイズ

サンプルサイズは、G*Power ソフトウェア (Heinrich Heine Universität Düsseldorf) を使用して決定した。α power：80%とし、SGAのコントロールに対する比率を10とした。困窮群のSGAに対するオッズ比（OR）を2と仮定した。算出されたサンプルサイズは、1,551（ケース：141，コントロール：1,410）であった。

5.3.7 統計方法

1) データ分析

対象者特性は、カテゴリー変数は n (%)，連続変数は平均 \pm 標準偏差で表した。統計解析は、カテゴリー変数は χ^2 検定を行い，連続変数は独立した 2 群間の t 検定を行った。早産，緊急帝王切開，SGA，LGA を評価項目とし，これらに対する妊婦の経済的貧困の影響を明らかにするために，それぞれの評価項目（あり・なし）を従属変数とし，入院助産制度利用（あり・なし）を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い，粗オッズ比（odds ratio : OR）と 95%信頼区間（Confidence interval : CI）を求めた。

次に，それぞれの評価項目（あり・なし）を従属変数とし，年齢（歳），妊娠前 BMI (kg/m^2)，喫煙習慣の有無（あり・なし），妊娠中体重増加量（kg），入院助産制度利用（あり・なし）を説明変数とした多変量解析を行い，早産，緊急帝王切開，SGA，LGA に対する調整 OR と 95%CI を求めた。

統計ソフトは，IBM SPSS Statics Version 23.0 for Microsoft Windows（IBM，東京）を用い，有意水準は 5%未満（両側検定）とした。

2) 欠損データ

欠損データがある対象は解析から除外した。本研究における欠損データは，妊娠前BMI： $n = 183$ （6.8%），喫煙習慣： $n = 26$ （1.0%），妊娠中体重増加量： $n = 186$ （7.0%），妊婦の雇用状況： $n = 135$ （5.0%），婚姻状況： $n = 10$ （0.4%），養育する児の数： $n = 9$ （0.3%），パートナーの年齢： $n = 314$ （11.7%），パートナーの雇用状況： $n = 173$ （6.4%），分娩形態（経膣分娩／帝王切開）： $n = 16$ （0.6%），在胎日数： $n = 62$ （2.3%）である。

5.4 結果

5.4.1 対象の属性

表5-1に対象の属性を示した。困窮群において、若年妊婦の割合が高かった ($P < 0.001$)。身長と妊娠前BMIは、両群で差はなかった。喫煙者の割合は、困窮群において61.9%と高率であった ($P < 0.001$)。両群とも、約10%妊婦が妊娠前に飲酒をしていた。困窮群では、精神疾患 (6.1%, $P = 0.007$)、喘息 (13.2%, $P = 0.047$) の既往歴を持つ妊婦の割合が有意に高かった。

表 5-1. 経済的困窮別の対象者の特性

| | 非困窮群 <i>n</i> = 1773 | 経済的困窮群 <i>n</i> = 197 | <i>P</i> |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|------------|
| 年齢(歳) | | | |
| <20 | 28 (1.6) | 24 (12.2) | < 0.001*** |
| 20-29 | 662 (37.3) | 95 (48.2) | |
| 30-39 | 1009 (56.9) | 73 (37.1) | |
| ≥40 | 74 (4.2) | 5 (2.5) | |
| 初産婦 | 912 (51.4) | 76 (38.6) | < 0.001*** |
| 身長(cm) | 158.4 ± 5.4 | 158.3 ± 5.4 | 0.85 |
| 妊娠前BMI (kg/m ²) | | | |
| やせ (<18.5) | 313 (17.7) | 43 (21.8) | 0.32 |
| 普通体重 (18.5-24.9) | 1280 (72.2) | 133 (67.5) | |
| 肥満 (≥ 25.0) | 180 (10.2) | 21 (10.7) | |
| 喫煙(妊娠前) | 375 (21.2) | 122 (61.9) | < 0.001*** |
| 飲酒(妊娠前) | 165 (9.4) | 21 (10.6) | 0.51 |
| 既往歴 | | | |
| 精神疾患† | 47 (2.7) | 12 (6.1) | 0.007** |
| 喘息 | 157 (8.9) | 26 (13.2) | 0.047* |
| 高血圧 | 12 (0.7) | 0 (0.0) | 0.25 |
| 糖尿病 | 25 (1.4) | 4 (2.0) | 0.49 |

データは、人数 (%) または 平均 ± 標準偏差で示した。カテゴリー変数には χ^2 検定を用い、連続変数には独立した2群間の *t* 検定を用いた。

$P < .05$ を統計的有意とした * : $< .05$, ** : $< .01$, *** : $< .001$

† : うつ、不安症、統合失調症、双極性障害

BMI: body mass index.

表5-2に、妊婦の社会経済的状況を示した。困窮群では、正規雇用者の割合が低かった (4.6%, $P < 0.001$)。また、未婚者 (いわゆるシングルマザー) (23.9%, $P < 0.001$)、養育する児が3人以上 (16.8%, $P < 0.001$)、若いパートナー (20歳未満で6.1%, $P < 0.001$)、パートナーが無職または学生 (12.2%, $P < 0.001$) である者の割合が高かった。

表 5-2. 経済的困窮別の社会経済的状況

| | 非困窮群 <i>n</i> = 1,773 | 経済的困窮群 <i>n</i> = 197 | <i>P</i> |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| 就労状態 | | | |
| 非雇用 [†] | 1,107 (62.4) | 168 (85.3) | < 0.001 *** |
| 契約社員、パートタイム、アルバイト | 157 (8.9) | 20 (10.2) | |
| 正規雇用 | 509 (28.7) | 9 (4.6) | |
| 婚姻状況, 未婚 | 11 (0.6) | 47 (23.9) | < 0.001 *** |
| 養育児数(人) | | | |
| 0 | 909 (51.3) | 77 (39.1) | < 0.001 *** |
| 1 | 600 (33.8) | 46 (23.4) | |
| 2 | 219 (12.4) | 41 (20.8) | |
| 3以上 | 45 (2.5) | 33 (16.8) | |
| パートナーの年齢(歳) | | | |
| <20 | 13 (0.7) | 12 (6.1) | < 0.001 *** |
| 20-29 | 484 (27.3) | 82 (41.6) | |
| 30-39 | 1,083 (61.1) | 84 (42.7) | |
| ≥40 | 193 (10.9) | 19 (9.6) | |
| パートナーの雇用状況 | | | |
| 非雇用 [†] | 24 (1.4) | 24 (12.2) | < 0.001 *** |
| 契約社員、パートタイム、アルバイト | 7 (0.4) | 1 (0.5) | |
| 正規雇用 | 1,742 (98.2) | 172 (87.3) | |

データは、人数(%)または平均 ± 標準偏差で示した。カテゴリー変数には χ^2 検定を用い、連続変数には独立した2群間の *t* 検定を用いた。 *P* < .05 を統計的有意とした * : < .05, ** : < .01, *** : < .001

†: 非雇用には学生を含む。

表5-3に、妊婦健診の受診状況と、妊娠経過として、妊娠中体重増加量、妊娠高血圧症候群および妊娠糖尿病の割合を示した。妊婦健診を妊娠初期（妊娠16週未満）から受けている妊婦は、非困窮群で99.8%，困窮群で98.5%であった。困窮群の妊娠中体重増加量は、やせで 12.7 ± 3.4 kg（vs.非困窮群： 10.4 ± 3.5 kg，*P* < 0.001），普通体重で 11.9 ± 4.3 kg（vs.非困窮群： 10.3 ± 3.6 kg，*P* < 0.001）と、有意に多かった。肥満では、差はなかった（非困窮群： 7.3 ± 5.4 kg，困窮群： 7.5 ± 5.5 kg，*P* = 0.86）。妊娠高血圧の割合と妊娠糖尿病の割合は、両群で差はなかった。

表 5-3. 妊娠中体重増加量, 妊娠合併症と経済的困窮との関連

| | 非困窮群 <i>n</i> = 1,773 | 経済的困窮群 <i>n</i> = 197 | <i>P</i> |
|------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| 妊婦健診受診(初期から) | 1,769 (99.8) | 194 (98.5) | < 0.02 * |
| 妊娠中体重増加量 | | | |
| 全体 | 10.0 ± 3.9 | 11.6 ± 4.5 | < 0.001 *** |
| やせ (< 18.5) | 10.4 ± 3.5 | 12.7 ± 3.4 | < 0.001 *** |
| 普通体重 (18.5-24.9) | 10.3 ± 3.6 | 11.9 ± 4.3 | < 0.001 *** |
| 肥満 (≥ 25.0) | 7.3 ± 5.4 | 7.5 ± 5.5 | 0.86 |
| 妊娠合併症 | | | |
| 妊娠高血圧症候群 | 69 (3.9) | 7 (3.6) | 0.82 |
| 妊娠糖尿病 | 16 (0.9) | 1 (0.5) | 0.57 |

データは、人数 (%) または 平均 ± 標準偏差で示した。カテゴリー変数には χ^2 検定を用い、連続変数には独立した2群間の *t* 検定を用いた。

P < .05 を統計的有意とした * : < .05, ** : < .01, *** : < .001

5.4.2 妊婦の経済的状況と周産期アウトカム

表 5-4 に、妊婦の経済的状況別の周産期アウトカムを示した。SGA の割合は困窮群において 13.1% と、非困窮群の 7.8% に比べ有意に高かった (*P* = 0.009)。LGA の割合に差はなかった (*P* = 0.23)。男児の割合は、非困窮群 50.8%、困窮群 48.2% で差はなかった (*P* = 0.49)。アプガースコア 5 分値が 7 未満の児は、非困窮群 0.3%、困窮群 0.5% で差はなかった (*P* = 0.59)。平均出生体重は、非困窮群 2,971 g、困窮群 2,952 g で差はなかった (*P* = 0.56)。緊急帝王切開の割合は、困窮群 5.1% と、非困窮群 10.4% に比べ有意に低かった (*P* = 0.02)。早産の割合に差はなかった (*P* = 0.62)。死産は、本研究対象には含まれなかった。

表 5-4. 経済的状況別の周産期アウトカム

| | 非困窮群 <i>n</i> = 1,773 | 経済的困窮群 <i>n</i> = 197 | <i>P</i> |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| 周産期リスク | | | |
| 早産 | 125 (7.8) | 12 (6.1) | 0.62 |
| 緊急帝王切開 | 184 (10.4) | 10 (5.1) | 0.02* |
| 出生アウトカム | | | |
| 性別 (男児%) | 50.8 | 48.2 | 0.49 |
| アプガースコア7未満 (5分値) | 5 (0.3) | 1 (0.5) | 0.59 |
| 出生体重 | 2,971 ± 443 | 2,952 ± 395 | 0.56 |
| Small-for-Gestational-Age | 138 (7.8) | 26 (13.1) | 0.009** |
| Large-for-Gestational-Age | 183 (10.3) | 15 (7.6) | 0.23 |

データは、人数 (%) または 平均 ± 標準偏差で示した。カテゴリー変数には χ^2 検定を用い、連続変数には独立した2群間の *t* 検定を用いた。

P < .05 を統計的有意とした * : < .05, ** : < .01, *** : < .001

SGA; Small-for-Gestational-Age; 在胎日数に比した10パーセンタイル値未満の出生体重

LGA; Large-for-Gestational-Age; 在胎日数に比した90パーセンタイル値以上の出生体重

図 5-2 に、非困窮群と困窮群それぞれにおける妊娠前体格区分別の SGA の割合を示した。普通体重および肥満において、SGA の割合は困窮群で有意に高い割合を示した (普通体重 ; 7.4% vs. 12.8%, *P* = 0.03。肥満 ; 3.3% vs. 19.0%, *P* = 0.01) 。やせでは、差はなかった (11.8% vs. 11.6%, *P* = 0.97) 。

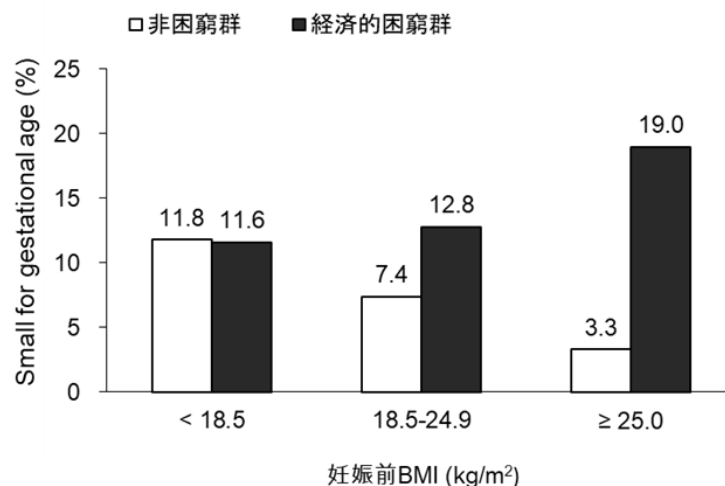


図5-2. 妊娠前体格区分別のSGAの割合

表5-5に、単変量解析によるSGAに対する社会経済的要因や母体要因の粗オッズ比を示した。SGAに対する経済的困窮の粗オッズ比は1.80であり ($P = 0.01$)、経済的困窮にあることはSGAの出生リスクを高めることが示された。妊婦の就労状況、婚姻状況、養育する児の数、パートナーの年齢、パートナーの就労状況とSGAに関連はみられなかった。SGAに対する妊娠前BMIの粗オッズ比は0.92であった ($P = 0.004$)。SGAに対する妊娠中体重増加量の粗オッズ比は0.94であった ($P = 0.003$)。妊婦の年齢(粗オッズ比1.00, $P = 0.84$)、喫煙 (粗オッズ比1.17, $P = 0.39$) で、SGAとの関連はみられなかった。

表5-5. SGAに対する社会経済的要因と母体要因の影響

| 因子 | 単変量 | | |
|-----------------------------|------|---------------|----------|
| | オッズ比 | 95% 信頼区間 | P |
| 年齢 (歳) | 1.00 | (0.97-1.03) | 0.84 |
| 妊娠前BMI (kg/m ²) | 0.92 | (0.86-0.97) | 0.004 ** |
| 喫煙 (妊娠前) | 1.17 | (0.82-1.67) | 0.39 |
| 妊娠中体重増加量(kg) | 0.94 | (0.90-0.98) | 0.003 ** |
| 就労状態 | 1.02 | (0.90-1.15) | 0.79 |
| 婚姻状況, 未婚 | 0.56 | (0.26-1.19) | 0.13 |
| 養育児数(人) | 1.04 | (0.86-1.26) | 0.67 |
| パートナーの年齢 (歳) | 0.99 | (0.97-1.02) | 0.67 |
| パートナーの就労状況 | 0.90 | (0.70-1.15) | 0.39 |

SGA (Small-for-Gestational-Age; 在胎日数に比した10パーセンタイル値未満の出生体重)を従属変数とした単変量解析.

$P < .05$ を統計的有意とした *: $< .05$, **: $< .01$, ***: $< .001$

表5-6に、周産期リスクおよび児の出生体重に対する、妊婦の経済的困窮の粗オッズ比と95%CIを示した。周産期リスクおよび児の出生体重には、母体要因 (年齢、妊娠前BMI、喫煙、妊娠中体重増加量) が影響するとされるところから、これらを調整因子とした妊婦の経済的困窮の調整オッズ比と95%CIを示した。

経済的困窮妊婦では、緊急帝王切開のリスクが低く（粗オッズ比0.46, $P = 0.03$ ），SGA児を出産するリスクが高かった（粗オッズ比1.86, $P = 0.01$ ）。

経済的困窮に、妊婦の年齢、妊娠前BMI、喫煙、妊娠中体重増加量を因子加え多変量解析したところ、緊急帝王切開と経済的困窮との関連はみられず（調整オッズ比0.54, $P = 0.09$ ），SGA児を出産するリスクは依然として高かった（調整オッズ比1.97, $P = 0.007$ ）。

表 5-6. 周産期リスクおよび児の出生体重に対する経済的困窮の影響

| | 単変量 | | | 多変量 | | |
|---------------------------|------|-------------|--------|------|-------------|--------|
| | オッズ比 | 95%信頼区間 | P | オッズ比 | 95%信頼区間 | P |
| 周産期リスク | | | | | | |
| 早産 | 0.86 | (0.46-1.58) | 0.62 | 0.85 | (0.44-1.64) | 0.63 |
| 緊急帝王切開 | 0.46 | (0.24-0.89) | 0.02 * | 0.63 | (0.31-1.24) | 0.18 |
| 児の出生体重 | | | | | | |
| Small-for-Gestational-Age | 1.80 | (1.15-2.82) | 0.01 * | 1.92 | (1.17-3.17) | 0.01 * |
| Large-for-Gestational-Age | 0.72 | (0.41-1.24) | 0.23 | 0.69 | (0.38-1.24) | 0.22 |

母体年齢(歳), 妊娠前BMI (kg/m^2), 喫煙(あり・なし), 妊娠中体重増加量(kg)を説明変数とした多変量解析.
 $P < .05$ を統計的有意とした. *: $< .05$, **: $< .01$, ***: $< .001$

SGA; Small-for-Gestational-Age; 在胎日数に比した10パーセンタイル値未満の出生体重

LGA; Large-for-Gestational-Age; 在胎日数に比した90パーセンタイル値以上の出生体重

5.5 考察

本研究で得られた主要な結果は次の3点である。1) 妊婦の経済的困窮は、SGA児出生の独立したリスク因子である、2) 非困窮妊婦では、妊娠前体格が普通体型または肥満でSGA児の割合が低下するが、困窮妊婦では低下しない、3) 妊婦の経済的格差は、早産および緊急帝王切開には影響しない。

本研究の結果から、わが国の妊婦における経済格差は、児の出生体重を減少させる危険因子であることが示唆された。出生体重の低下を予防するため、これら妊婦に対する経済的支援制度が検討されることを望みたい。

5.5.1 経済的困窮と SGA 児出生リスク

わが国における経済格差と健康格差の問題は、有用な健康施策の 1 つである。既報では、数本のみであるが、妊婦の経済格差と児の出生体重児に関する研究がある。藤原らは、父親の教育レベルと、居住地域における所得格差が SGA 児出生に影響すると報告している⁹⁾。また、同研究において、母親の教育レベルと世帯収入は SGA 児出生と関連していなかったことも報告している⁹⁾。土屋らは、本研究と同じく、入院助産制度を妊婦の経済指標に用い、母体年齢、妊娠前 BMI、身長、喫煙、および妊娠中体重増加量を説明変数として多変量解析を行い、妊婦本人の喫煙ではなく、パートナーの喫煙習慣が SGA 児出生の要因であると考察しているが¹⁴⁾、パートナーの喫煙習慣を多変量解析に用いておらず、彼らの考察と結論は不明瞭な点が残る。

先進諸国の先行研究では、SGA や低出生体重などの憂慮すべき出生アウトカムに関連する社会的因子として、イギリスでは、社会的ポジション^{15,16,17)}や雇用状態¹⁷⁾、アメリカでは、社会的格差と喫煙率の高さ¹⁸⁾、人種^{19,20)}や教育歴²⁰⁾、収入と人種の相互関連²¹⁾、医療ケアへの不平等なアクセス²²⁾であるとしている。カナダやオーストラリアでは、低い社会的ポジションの妊婦で喫煙率が高いこと²³⁾、教育歴²⁴⁾、居住地内の収入格差²⁴⁾、医療ケアへの不平等なアクセス²⁵⁾、スウェーデンでは世帯収入と喫煙習慣²⁶⁾、デンマークでは妊婦の教育歴²⁷⁾、ヨーロッパにおける 12 の出生コホートによるメタ解析でも教育歴が大きな要因²⁸⁾、と報告している。各国で、SGA 児出生リスクを軽減するために社会的要因が検討されているが、それぞれ国において、構成される人種、経済状況、医療システム、教育等の環境が異なれば、出生アウトカムを低下させる要因のインパクトの大きさが異なることは、至極当然のことであろう。社会経済格差と出生アウトカムに関するシステマティックレビューでも、国によって結果が異なり一定の見解は得られていない、それぞれの社会状況においてより効果的な介入を行うべきである、としている²⁹⁾。

本研究では、妊婦の貧困が SGA 児出生の要因であることが示された。以下で経済的困窮にある妊婦において、どのような生活習慣に焦点をあてるべきかを推察を交えて考察したい。

5.5.2 経済的困窮妊婦における低栄養の可能性

妊娠前体格が高くなるに従い、また、妊娠中体重増加量が多くなるに従い、児の出生体重は高くため、非困窮妊婦において、SGA 児出生がやせ妊婦で高く、肥満妊婦で低くなるのが一般的である。しかし、本研究の経済的困窮妊婦では、妊娠前体格が普通体重または肥満であっても SGA 児の出生が低下しなかった。やせおよび普通体重の困窮妊婦においては、妊娠中体重増加量は非困窮妊婦よりもむしろ多かったことから、より SGA 児出生が低下してもよいはずである。しかし実際は、困窮妊婦において、いずれの体格区分でも、SGA 児の割合は高かった。考えられる理由の 1 つは、体重増加に関連しない栄養素、つまり、ビタミンやミネラルの不足である。

国民健康・栄養調査（平成 26 年）において、世帯所得の違いによる食品摂取の違いが報告されており、所得が低い世帯員の女性では、収入が高い世帯員の女性よりも、穀物摂取量が多く、逆に、野菜、果物、肉、卵、乳製品の摂取量が少ないことが明らかになった³⁰⁾。大久保らは、国民生活基礎調査と国民健康・栄養調査のデータを用いて、成人を対象に食費と食物および栄養素摂取を分析し、食費をかけない成人では、穀物、卵、油脂の摂取が高く、野菜、果物、豆類、魚、肉、および乳製品の摂取が低く、ビタミンおよびミネラル全般の摂取が少ないことを報告している³¹⁾。これらの食物・栄養素摂取の傾向は、経済的困窮妊婦においても同様の可能性があるかと推察される。経済的困窮妊婦の十分な妊娠中体重増加量は、見かけ上、栄養状態が良好との判断を導きかねない。しかし実際は、糖質・脂質摂取が中心で体重増加のみを促進し、タンパク質・ビタミン・ミネラルが不足し、胎児発育に必要な

栄養素の不足を覆い隠している可能性がある。

近年のコホート研究やメタ分析によって、SGA や低出生体重児出生の予防、あるいは予防に寄与する可能性のある微量栄養素に、葉酸^{32,33,34,35)}、ビタミン B₆³⁴⁾およびビタミン B₁₂^{34,35)}、鉄³⁶⁾、ビタミン D^{37,38,39,40)}、多価不飽和脂肪酸^{41,42,43)}が候補に挙げられている。

このうち、葉酸の妊娠前補給は、SGA の出生リスクを減少させることがみとめられている^{44,45)}。また、アメリカやカナダでは、児の神経管閉鎖不全の予防的介入のためではあるものの、主食であるパンなどの穀物製品への葉酸添加が義務付けられており、妊娠前の女性全般に対する有効な介入施策の1つとして知られている⁴⁶⁾。わが国においても、経済的困難妊婦の偏った栄養摂取を是正するためのハイリスクアプローチと、全妊婦を包含した栄養改善のポピュレーションアプローチの両面から、栄養介入の対策が検討されることを望みたい。

5.5.3 経済的困窮と周産期リスク

一方、経済的困窮は、妊娠合併症や、早産、緊急帝王切開と関連していなかった。諸外国の既報において、社会経済的ポジションの低下は早産と関係すると報告されており^{2,3,4)}、本研究結果との一致をみていない。その理由として、妊婦健診制度が異なることが挙げられる。日本には、充実した妊婦健診制度があり、すべての妊婦が社会経済的状況に関係なく、妊娠初期から正産期までの妊婦健診を、ほぼ公費負担で受診することができる⁴⁷⁾。Sparks は、早産を予防するためには、適切かつタイムリーな妊娠中ケアへのアクセスを増やし、社会経済的格差のギャップを埋めることが必要であると述べていることから⁴⁸⁾、日本の妊婦健診制度が、切迫早産等の周産期リスクにつながる症状の早期発見と、予防的医療介入や保健指導を受ける機会を保障していることが大きいと考えられる。もう1つの理由として、入院助産制度が、経

経済的困窮妊婦の分娩入院費用の不安を払拭したため、妊娠全員の早期からの妊婦健診受診のためらいが低かったことが考えられる。実際、本研究における経済的困窮妊婦の妊娠初期からの妊婦健診受診は98%で、ほぼ全妊婦の受診がみとめられる。以上のことから、出産・育児に関する経済的負担を軽減する制度の構築が、経済的困窮妊婦における様々な経済格差の障壁とその結果生じうるリスクの軽減に寄与すると考えられる。

また幸いにも、緊急帝王切開の発生率は、経済的困窮妊婦グループで低かった。緊急帝王切開は、初産婦に多く^{49,50)}、また、年齢が高くなるにつれて発生率が高くなる^{51,52)}。経済的に困難する妊婦は、若い年齢層の女性の割合が高く、経産婦の割合も高い。そのため、緊急帝王切開の発生率は、非困窮群よりも低かったと考えられる。

5.5.4 研究の限界点と新規性

この研究の限界点は、妊婦の教育歴、食品や栄養素等摂取量、精神的ストレスについての情報がなかったため、検討できなかった点である。日本でのSGA児出生の発生率に対する社会的要因および生活習慣の影響を調査し、さらなる検討が必要である。

本研究の新規性および強みは、1点目は、妊婦の経済指標に入院助産制度を用い、自己申告ではなく、客観的で公的に承認された低所得の指標に基づいている点である。2点目に、社会経済的状況の影響のみではなく、妊娠前BMIや喫煙、妊娠中体重増加の影響を調整して評価した点である。3点目は、データ収集開始前にサンプルサイズが計算され、解析に十分な対象数が確保されている点、さらに、4点目として、単一施設において実施された研究であるため、医療記録とデータベースを直接管理することができ、信頼性の高いデータ収集が可能であった点である。

5.6 引用文献

- 1) Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL.: Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol.* 4: 271-278, 1994
- 2) Messer LC, Vinikoor LC, Laraia BA, et al.: Socioeconomic domains and associations with preterm birth. *Soc Sci Med.* 67, 1247-1257, 2008
- 3) Joseph KS, Fahey J, Shankardass K, et al.: Effects of socioeconomic position and clinical risk factors on spontaneous and iatrogenic preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14: 117, 2014
- 4) Olson ME, Diekema D, Elliott BA, et al.: Impact of income and income inequality on infant health outcomes in the United States. *Pediatrics.* 126: 1165-1173, 2010
- 5) Beard JR, Lincoln D, Donoghue D, et al.: Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: patterns of increasing disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 88: 575-583, 2009
- 6) 総務省統計局. 統計, 労働力調査, 歴史的データ a-5 失業者[年齢階層別] (1968年1月以降). <http://www.stat.go.jp/english/data/roudou/lnindex.htm> (参照 2019-8-31)
- 7) Suzuki K, Shinohara R, Sato M, et al.: Association between maternal smoking during pregnancy and birth weight: an appropriately adjusted model from the Japan environment and children's study. *J Epidemiol.* 26: 371-377, 2016
- 8) Tsukamoto H, Fukuoka H, Koyasu M, et al.: Risk factors for small for gestational age. *Pediatr Int.* 49: 985-990, 2007
- 9) Fujiwara T, Ito J, Kawachi I.: Income inequality, parental socioeconomic status, and birth outcomes in Japan. *Am J epidemiol.* 177: 1042-1052, 2013
- 10) Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, et al.: Physical and socioeconomic predictors

of birthweight in Japan. *Pediatr Int.* 48: 274-277, 2006

11) Article Source: The PLOS medicine editors. Observational studies: getting clear about transparency. *PLoS Med.* 11: e1001711, 2014

12) 児童福祉法. 第2章 福祉の措置及び保障－第22条 助産施設への入所.
<http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?id=11&vm=04&re=02> (参照
2019-8-31)

13) 日本小児科学会新生児委員会：新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. 日本小児科学会雑誌. 114 : 1271-1293, 2010

14) Tsuchiya S, Ohashi K.: Childbirth expense support and small-for-gestational-age infants in Japan. *Pediatr Int.* 57: 897-901, 2015

15) Pattenden S, Dolk H, Vrijheid M.: Inequalities in low birth weight: parental social class, area deprivation, and "lone mother" status. *J Epidemiol Community Health.* 53: 355-358, 1999

16) Barker DJ.: The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29: 1359-66, 2004

17) Weightman AL, Morgan HE, Shepherd MA, et al. Social inequality and infant health in the UK: systematic review and meta-analyses. *BMJ open.* 2(3): e000964, 2012

18) Comstock G., Shah FK, Meyer MB.et al.: Low birth weight and neonatal mortality rate related to maternal smoking and socioeconomic status. *Am J Obstet Gynecol.* 111: 53-59, 1971

19) Gould JB, LeRoy S.: Socioeconomic status and low birth weight: a racial comparison. *Pediatrics.* 82: 896-904, 1988

20) Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL.: Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol.* 4: 271-278, 1994

- 21) Wallace ME, Mendola P, Liu D, et al. Joint effects of structural racism and income inequality on small-for-gestational-age birth. *Am J Public Health*. 105: 1681-1688, 2015
- 22) Mustard CA., Roos NP.: The relationship of prenatal care and pregnancy complications to birthweight in Winnipeg, Canada. *Am J Public Health*. 84: 1450-1457, 1994
- 23) Kramer MS, Seguin L, Lydon J. et al.: Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 141: 194-210, 2000
- 24) Luo, ZC, Wilkin, R, Kramer MS, et al.: Effect of neighbourhood income and maternal education on birth outcomes: a population-based study. *Cmaj*. 174: 1415-1420, 2006
- 25) Beard JR, Lincoln D, Donoghue D, et al.: Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: patterns of increasing disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88: 575-583, 2009
- 26) Li X, Sundquist J, Sundquist K.: Parental occupation and risk of small-for-gestational-age births: a nationwide epidemiological study in Sweden. *Hum Reprod*. 25: 1044-1050, 2010
- 27) Bilsteen JF, Andresen JB, Mortensen LH, et al.: Educational disparities in perinatal health in Denmark in the first decade of the 21st century: a register-based cohort study. *BMJ open*. 8: e023531, 2018
- 28) Poulsen G, Strandberg - Larsen K, Mortensen L, et al.: Exploring Educational Disparities in Risk of Preterm Delivery: A Comparative Study of 12 European Birth Cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 29: 172-183, 2015
- 29) Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, et al.: Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am J Prev Med*. 39: 263-272, 2010

- 30) 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査，Ⅱ 結果の概要 第 1 部 社会経済状況と生活習慣等の状況，表 2 所得と生活習慣等に関する状況(20 歳以上) . <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000106405.html> (参照 2019-8-31)
- 31) Okubo H, Murakami K, Sasaki S.: Monetary value of self-reported diets and associations with sociodemographic characteristics and dietary intake among Japanese adults: analysis of nationally representative surveys. *Public Health Nutr.* 19: 3306-3318, 2016
- 32) Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A, et al.: Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr.* 102: 777-785, 2009
- 33) Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al.: Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 122: 478-490, 2015
- 34) Solé-Navais P, Cavallé-Busquets P, Fernandez-Ballart JD, et al.: Early pregnancy B vitamin status, one carbon metabolism, pregnancy outcome and child development. *Biochimie.* 126: 91-96, 2016
- 35) Ting Yang, Yan Gu, Xiaoping We, et al.: Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B₁₂ status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Biochem Nutr.* 60: 136-142, 2017
- 36) Haider BA, Olofin I, Wang M, et al.: Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 346: f3443, 2013
- 37) Scholl TO, Chen X.: Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev.* 85: 231-234, 2009
- 38) Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M.: Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 104: 108-117,

2010

39) Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al.: Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 140: 999-1006, 2010

40) Morgan C, Dodds L, Langille DB, et al.: Cord blood vitamin D status and neonatal outcomes in a birth cohort in Quebec, Canada. *Arch Gynecol Obstet.* 293: 731-738, 2016

41) van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, et al.: Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 87: 887-895, 2008

42) Horvath A, Koletzko B, Szajewska H.: Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr.* 98: 253-259, 2007

43) Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, et al.: DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr.* 97: 808-815, 2013

44) Hodgetts, V.A., Morris, R.K., Francis A., et al.: Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational-age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 122: 478-490, 2015

45) Zheng JS, Guan Y, Zhao Y, et al.: Pre-conceptional intake of folic acid supplements is inversely associated with risk of preterm birth and small-for-gestational-age birth: a prospective cohort study. *Br J Nutr.* 115: 509-516, 2016

46) Williams J., Mai C.T., Mulinare J., et al.: Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR.* 16: 1-5, 2015

47) Unno N.: The perinatal care system in Japan.: *JMAJ.* 2011; 54: 234-240.

- 48) Sparks PJ.: Do biological, sociodemographic, and behavioral characteristics explain racial/ethnic disparities in preterm births? *Soc Sci Med.* 68: 1667-1675, 2009
- 49) Thorsell M, Lyrenäs S, Andolf E, Kaijser M.: Induction of labor and the risk for emergency cesarean section in nulliparous and multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 90: 1094-1099, 2011
- 50) Parissenti TK, Hebisch G, Sell W, et al.: Risk factors for emergency caesarean section in planned vaginal breech delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 295: 51-58, 2017
- 51) Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, et al.: Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 17: 349, 2017
- 52) Muto H, Ishii K, Nakano T, et al.: Rate of intrapartum cesarean section and related factors in older nulliparous women at term. *J Obstet Gynaecol Res.* 44: 217-222, 2018

6. <研究 4>

正期産低出生体重児の臍帯血を用いた網羅的ヒトゲノム **Methylation** 解析

6.1 要旨

【目的】低出生体重は、生涯を通じて非感染性疾患リスクが高まることが明らかとなっており、公衆衛生学上の大きな問題である。しかし、低出生体重児の全ゲノムレベルの DNA メチル化パターンは不明である。本探索的研究の目的は、妊娠合併症や喫煙経験をもたない妊婦から出生した正期産の低出生体重児と正出生時体重の DNA メチル化状況を比較し、低出生体重で出生すること自体の潜在的な健康リスクを明らかにすることであった。

【方法】単胎妊娠日本人妊婦 702 名の研究参加同意を得た。このうち、妊娠合併症や基礎疾患、喫煙経験をもつ妊婦の児、および早産となった妊婦の児を除外した。正期産低出生体重児 ($n = 4$) と正期産正出生体重児 ($n = 5$) を選出し、これら新生児の臍帯血を用いて、網羅的 DNA メチル化分析を行った。プロモーター領域において、 $\log_2 > |0.6|$ の RefSeq gene を抽出し、遺伝子オントロジー解析を実施した。

【結果】単児低出生体重児の割合は 9.5%であり、そのうち早産児が 3.4%、正期産児が 6.1%であった。早産児を除き、妊婦の年齢と妊娠中体重増加量を調整した後でも、妊娠前 BMI は正期産低出生体重児の出生リスクと有意に関連していた（調整済みオッズ比：0.77）。正期産低出生体重児の DNA プロモーター領域において、483 個の高メチル化遺伝子と 35 個の低メチル化が抽出された。高メチル化遺伝子は、遺伝子オントロジー解析によって 11 の生物学的プロセスが結びついた。低メチル化遺伝子に結びついた生物学的プロセスはなかった。高メチル化遺伝子群には、免疫系や DNA 修復、炎症にかかわるカテゴリーに、“macrophage differentiation” (CASP8 など)、“apoptotic mitochondrial changes” (BH3 など)、“nucleotide-excision repair” (HUS1 など) ,

“negative regulation of inflammatory response” (*NLRP12* and *SHARPIN* など) が含まれており、器官形成と組織化にかかわるカテゴリーには、細胞成熟にかかわる *EREG* などが含まれていた。

【結語】本研究の結果は、低体重の出生自体が、免疫系や DNA 修復、炎症、細胞成熟、組織形成に関する遺伝子のエピジェネティックな変化と関連している可能性を示唆している。さらに、母体の妊娠前の栄養状態を改善することが、低出生体重児の潜在的な健康リスクを予防するための重要な公衆衛生上の問題であることを示している。

6.2 緒言

低出生体重は、将来の高血圧、糖尿病、肥満、脳卒中、心疾患の発症リスクであることが広く知られるようになった^{1,2,3,4)}。DOHaD 学説は、成人後の疾患発症は「胎児期プログラミング」に起因することを示しており、胎児期における生体系プログラムの確立は、出生後の生体機能を決定する上で非常に重要である。これらの生体系プログラムの中で、DNA メチル化によるエピジェネティックな変動は、生涯にわたる環境への動的応答を媒介する上で非常に重要な役割をもつと注目されている。

周産期において、早産児または超低出生体重児では死亡率が高く⁵⁾、また、免疫能が未熟であるため、乳児期に感染症に罹患しやすく⁶⁾、後遺症として脳機能の損傷を伴うリスクが高い^{7,8)}ことが知られている。そのため、先行の新生児ゲノムワイド DNA メチル化研究は、多くが早産児を分析対象としている^{9,10,11)}。それらの中の研究の1つでは、ニューロンの分化・成長、神経系の発生・発達などのいくつかの生物学的プロセスが在胎期間の長さに関連しており、在胎期間は出生時体重よりも DNA メチル化とより高い相関があるとしている¹⁰⁾。また、早産児と正期産児を比較した別の研究では、早

産児で神経発達に関する遺伝子が高メチル化されていたと報告している¹¹⁾。以上のように、既報の新生児 DNA メチル化研究は、在胎期間の短縮による DNA メチル化の違いを捉えていると考えられる。

わが国では、低出生体重児の割合が 10% 近くに達し¹²⁾、欧米諸国と比べると高いレベルにある¹³⁾。欧米諸国とアジア諸国の低出生体重や早産の発生について検討された Overview では、欧米諸国の児の SGA 基準は、40 週男児では約 3,000g であり、わが国の平均出生体重値とほぼ同じである。また、35 週早産男児の出生体重中央値が 2,550 g と、低出生体重児の定義である 2,500 g を超えており¹³⁾、欧米における低出生体重児は、ほぼ早産児であると考えられる。一方、わが国では、単児・複児および早産・正期産を含む全低出生体重児の割合は 10% 近くであり、そのうち正期産にもかかわらず低出生体重である児の割合は 6% と、むしろ早産児より高い¹⁴⁾。このことから、わが国の低出生体重児の潜在的な健康リスクを検討するためには、正期産低出生体重児を対象として網羅的 DNA メチル化分析を行う必要があると考えた。しかし、調べた限りにおいて、正期産低出生体重児を対象とした網羅的 DNA メチル化研究はなかった。

また、DNA メチル化状態に影響すると報告されている以下の因子を制御する必要があると考え、既往・妊娠中を問わず、母体感染^{15,16)}、妊娠高血圧症候群^{17,18)}、妊娠糖尿病／2 型糖尿病^{19,20,21)}、精神疾患^{22,23)}、腫瘍^{24,25)}および喫煙習慣^{26,27)}がある母親から出生した児は分析対象から除外した。このことは、妊娠合併症や禁煙指導などの医療的・保健的介入を受ける必要がなかった、低リスク妊婦が対象となるため、今後、低出生体重児の出生予防のために医療的・保健的介入が必要な対象を検討することにもつながる。

本探索的研究によって示される正期産低出生体重児のゲノムワイドな DNA メチル化パターンは、低体重で出生すること自体の潜在的な健康リスクを新たに示す可能性がある。また、これらの児の出生予防のために、医療的・

保健的介入が必要な対象を，新たに示せる可能性がある。

6.3 対象と方法

6.3.1 対象

本研究の対象は，20 歳以上の単胎妊娠日本人妊婦 702 名である。妊婦健診の待ち時間を利用して，研究参加者に，妊娠前から妊娠中にかけての喫煙習慣および世帯収入と自身の教育歴に関して，記名自記式調査を依頼した。妊婦の年齢，既往歴（感染症，腫瘍，高血圧，糖尿病，精神疾患，など），妊娠合併症である妊娠高血圧症候群と妊娠糖尿病の有無，身長，妊娠前・妊娠中の体重，在胎週数，児の性別，児の出生体重等の情報は診療録より得た。産婦人科診療ガイドライン—2017 に基づいて，在胎週数が 37 週未満を「早産」，37 - 41 週を「正期産」，42 週以上を「過期産」に分類した²⁸⁾。また，出生体重が 2,500 g 未満を「低出生体重」，2,500 - 3,999 g を「正出生体重」，4,000 g 以上を「巨大児」に分類した²⁸⁾。

6.3.2 倫理的配慮

本研究は，国立病院機構京都医療センターの倫理審査委員会によって審査され，承認された（承認番号：15-067，承認日：2015 年 9 月 20 日）。また，研究参加者にインフォームド・コンセントを行い，研究参加同意書への署名を得た。

6.3.3 臍帯血の採取およびDNAの抽出

臍帯静脈血は分娩直後に採取し，4℃で一時的保存した後，遠心分離を行い，上清を取り除き，白血球を含む血球部分を－80℃で保存した。DNeasy Blood and Tissue Kits (Qiagen)を用いて臍帯血白血球 DNA を抽出し，DNA メチル化分析まで－80℃で保存した。

6.3.4 臍帯血メチル化分析の対象の選定

同意が得られた単胎妊娠 702 名のうち、低出生体重児の割合は 9.5%であり、そのうち早産児が 3.4%、正期産児が 6.1%であった。DNA メチル化に対する早産、既往疾患と妊娠合併症、喫煙の影響を考慮して、早産（3.4%）、感染症（2.4%）、腫瘍（0.7%）、高血圧（4.1%）、糖尿病（2.7%）、精神疾患（4.8）、妊娠高血圧症候群（5.0%）、妊娠糖尿病（6.0%）、および喫煙経験（20.5%）のいずれかを有する母親をもつ児は除外した。母児 386 ペアが DNA メチル化分析の対象となり、そのうち、妊娠 37～41 週に 2,500 g 未満で出生した正期産低出生体重児は 25 名であった。この 386 名から、「正期産低出生体重児群」（ $n = 4$ ）と、対照として妊娠 37～41 週に約 3,000 g で出生した「正期産正出生体重児群」（ $n = 5$ ）を選出した。

6.3.5 全ゲノムメチル化分析

DNA メチル化分析には、Illumina Infinium Human Methylation BeadChip (Illumina, USA) を用い、865,918 個の CpG 部位のメチル化状態を分析した。抽出した臍帯血白血球 DNA 1 μ g をバイサルファイト変換した後、増幅、断片化を行い、メチル化用プローブおよび非メチル化用プローブと相補的に結合させた。無効プローブを除去したため、分析には 862,260 個の CpG が用いられた。DNA メチル化の差の log₂ 比が 0.6 以上を本研究の有意基準とし、条件を満たす RefSeq を選出した。

6.3.6 遺伝子オントロジー機能解析

the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery v6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>) のデータベースを使用して GO Enrichment 解析を行い、高メチル化遺伝子および低メチル化遺伝子の生物学的プロセスを特定した。

6.3.7 統計解析

対象者特性は、カテゴリー変数は n (%)，連続変数は平均 \pm 標準偏差で表した。統計解析は、カテゴリー変数は χ^2 検定を行ない，連続変数は独立した2群間の t 検定を行った。また，妊娠前 BMI の低出生体重児の出生に対する影響を評価するために，正期産低出生体重児の出生あり・なしを従属変数，母体年齢，および妊娠中体重増加量を説明変数として，調整オッズ比と 95% CI を求めた。

統計ソフトは，IBM SPSS Statics Version 23.0 for Microsoft Windows (IBM) を用い，有意水準は 5%未満（両側検定）とした。

6.4 結果

6.4.1 正期産低出生体重児と妊婦の特性

表1に，正期産で出産・出生した妊婦と児の出生体重区分別の特性を示す。母体年齢 ($P = 0.06$)，妊娠歴 ($P = 0.34$)，身長 ($P = 0.07$)，妊娠中体重増加量 ($P = 0.08$)，世帯収入 ($P = 0.98$)，妊婦自身の教育歴 ($P = 0.24$) は，正期産低出生体重児と正期産正出生体重児の間で，統計的な有意差はなかった。正期産低出生体重児群における妊娠前BMIは，正期産正出生体重児群よりも有意に低かった ($P = 0.04$)。また，正期産低出生体重児群の新生児では，女児の割合が有意に高く ($P = 0.02$)，在胎週数が有意に短かった ($P < 0.001$)。母体年齢と妊娠中体重増加量を調整した後でも，妊娠前BMIは正期産低出生体重児の出生と有意に関連していた（調整済みオッズ比：0.77; 95%信頼区間：0.63–0.93; $P = 0.007$ ）。

表6-1. 正期産で出産・出生した妊婦と児の出生体重区分別の特性

| | 正期産 正出生体重児 (<i>n</i> = 361) | 正期産 低出生体重児 (<i>n</i> = 25) | <i>P</i> |
|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| 妊婦 | | | |
| 年齢 (歳) | 31.8 ± 5.1 | 33.8 ± 5.7 | 0.06 |
| 初産婦 | 180 (49.9) | 10 (40.0) | 0.34 |
| 身長 (cm) | 158.6 ± 5.8 | 156.4 ± 4.3 | 0.07 |
| 妊娠前BMI (kg/m ²) | 21.0 ± 2.9 | 19.7 ± 2.1 | 0.04 * |
| 妊娠中体重増加量(kg) | 10.0 ± 4.0 | 8.6 ± 3.7 | 0.08 |
| 世帯収入(円) | | | |
| 200万未満 | 11 (3.0) | 1 (4.0) | 0.98 |
| 200-600万円 | 211 (58.4) | 15 (60.0) | |
| 600万以上 | 114 (31.6) | 7 (28.0) | |
| 不明 | 25 (6.9) | 2 (8.0) | |
| 教育歴 | | | |
| 中学校卒業 | 6 (1.7) | 1 (4.0) | 0.24 |
| 高等学校卒業 | 65 (18.0) | 7 (28.0) | |
| 短期大学, 専門学校 | 135 (37.4) | 11 (44.0) | |
| 大学、大学院 | 155 (42.9) | 6 (24.0) | |
| 新生児 | | | |
| 性別, 女児 | 161 (44.6) | 17 (68.0) | 0.02 * |
| 在胎週数 (週) | 39.0 ± 1.1 | 37.8 ± 0.7 | <0.001 |
| 出生体重 (g) | 3,056 ± 316 | 2,362 ± 136 | <0.001 |

人数 (%) または 平均±標準偏差で示した. カテゴリー変数には χ^2 検定を用い, 連続変数には独立した2群間の *t* 検定を用いた.

P < .05 を統計的有意とした. *: < .05

BMI; body mass index

6.4.2 DNAメチル化分析対象者の特性

表2に, DNAメチル化分析対象者の特性を示す. 正期産低出生体重児の母親の妊娠前BMIは, 正期産正出生体重児群よりも有意に低かった (*P* = 0.01). 母体年齢 (*P* = 0.07), 妊娠中体重増加量 (*P* = 0.28), 在胎週数 (*P* = 0.06) に統計的な有意差はなかった。

表2. DNAメチル化分析対象の特性

| | 正期産 正出生体重児 | 正期産 低出生体重児 | <i>P</i> |
|-----------------------------|---------------|---------------|-------------|
| 妊婦 | | | |
| 年齢 (歳) | 30.2 ± 4.7 | 35.3 ± 1.0 | 0.07 |
| 身長 (cm) | 159.0 ± 5.2 | 162.5 ± 5.3 | 0.36 |
| 妊娠前BMI (kg/m ²) | 22.2 ± 2.9 | 17.1 ± 1.6 | 0.01 * |
| 妊娠中体重増加量(kg) | 12.3 ± 4.8 | 9.4 ± 2.0 | 0.28 |
| 新生児 | | | |
| 性別 | M2, F3 | M1, F3 | |
| 在胎週数 (週) | 39.4 ± 0.7 | 37.9 ± 1.0 | 0.06 |
| 出生体重 (g) | 3,011 ± 7 | 2,344 ± 18 | < 0.001 *** |

人数 (%) または 平均 ± 標準偏差で示した. カテゴリー変数には χ^2 検定 を用い, 連続変数には独立した2群間の *t* 検定 を用いた.

P < 0.05 を統計的有意とした. *: < 0.05, **: < 0.01, ***: < 0.001

BMI: body mass index, M; 男児, F; 女児

6.4.3 正期産低出生体重児のDNAメチル化パターン

正期産低出生体重児では, 正期産正出生体重児と比較して, 483個遺伝子が有意に高メチル化されており, 一方, 35個の遺伝子が有意に低メチル化されていた (図6.1)。

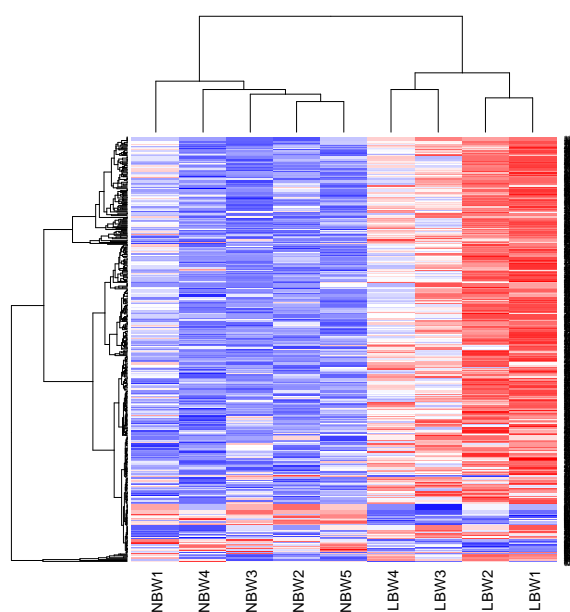


図 6.1. 低出生児体重児と正出生児体重児の DNA メチル化クラスタリング
赤: 高メチル化, 青: 低メチル化
LBW1-LBW4: 正期産低出生体重児
NBW1-NBW5: 正期産正出生体重児

6.4.4 GO Enrichment解析によって抽出された遺伝子群

正期産低出生体重児において、高メチル化あるいは低メチル化された遺伝子が、どのような生物学的プロセスを有するかを明らかにするために、GOTERM_BP アルゴリズムを用いて、GO Enrichment 解析を行なった。483 個の高メチル化遺伝子に対して、11 の生物学的プロセスが結びついた。低メチル化遺伝子では、結びつく生物学的プロセスはなかった。表 6-3 に、正期産低出生体重児の高メチル化遺伝子に対して確認された 11 の生物学的プロセスと遺伝子を示した。これらの生物学的プロセスは、1) 免疫に関するカテゴリー、2) DNA 修復に関するカテゴリー、3) 器官形成と組織化に関するカテゴリーに大別できる。

1) 免疫に関するカテゴリー

以下の 5 つの生物学的プロセス：“GO:0044356~clearance of foreign intracellular DNA by conversion of DNA cytidine to uridine”（2 遺伝子：*APOBEC3A_B* および *APOBEC3A*），“GO:0030225~macrophage differentiation”（3 遺伝子：*CASP8*、*CASP10* および *BMP4*），“GO:0008637~apoptotic mitochondrial changes”（3 遺伝子：*BH3*、*IFIT2* および *AIFM2*），“GO:0045071~negative regulation of viral genome replication”（4 遺伝子：*APOBEC3A_B*、*APOBEC3A*、*IFIH6* および *ADAR*）および “GO:0050728~negative regulation of inflammatory response”（6 遺伝子：*NLRP12*、*SHARPIN*、*GHRL*、*PBK*、*AOAH* および *SMPDL3B*）が該当した。*GHRL*、*PBK* および *BMP4* は、後述の“器官形成と組織化に関するカテゴリー”にも属していた。

2) DNA 修復に関するカテゴリー

以下の 2 つの生物学的プロセス：“GO:0006163~purine nucleotide metabolic process”（3 遺伝子：*GMPR2*、*NME/NM23* および *GUK1*）および “GO:0006289

~nucleotide-excision repair” (4 遺伝子 : *HUS1*, *ERCC1*, *RPA2* および *NEIL1*) が該当した。*HUS1* は、後述の“器官形成と組織化に関するカテゴリー”にも属していた。

3) 器官形成と組織化に関するカテゴリー

以下の 4 つの生物学的プロセス : “GO:0001550~ovarian cumulus expansion” (2 遺伝子 : *EREG* および *BMPR1B*) , “GO:0040018~positive regulation of multicellular organism growth” (4 遺伝子 : *GHRL*, *GPR21*, *GHR* および *GPAM*) , “GO:0001649~osteoblast differentiation” (6 遺伝子 : *CREB3L1*, *FBL*, *SPPI*, *BMP4*, *ITGA11* および *ADAR*) および “GO:0006468~protein phosphorylation” (15 遺伝子 : *STRAD*, *BMPR1B*, *STRADA*, *PBK*, *BRSK1*, *FER*, *CDK8*, *HUS1*, *LATS1*, *COQ8B*, *CCNT1*, *CAMKK1*, *MATK*, *TGFBRI* および *LTK*) が該当した。

表6-3. 正常産低出生体重児における高メチル化遺伝子群の生物学的プロセスと遺伝子

| GO term | Biological process | Genes ^a | Fold Enrichment | P |
|------------|---|---|-----------------|-------|
| GO:0001550 | ovarian cumulus expansion | <i>EREG, BMPR1B</i> | 54.343 | 0.036 |
| GO:0044356 | clearance of foreign intracellular DNA by conversion of DNA cytidine to uridine | <i>APOBEC3A_B, APOBEC3A</i> | 54.343 | 0.036 |
| GO:0006163 | purine nucleotide metabolic process | <i>GMPR2, NME/NM23, GUK1</i> | 16.303 | 0.014 |
| GO:0030225 | macrophage differentiation | <i>CASP8, CASP10, BMP4</i> | 9.057 | 0.042 |
| GO:0008637 | apoptotic mitochondrial changes | <i>BH3, IFIT2, AIFM2</i> | 8.580 | 0.047 |
| GO:0040018 | positive regulation of multicellular organism growth | <i>GHRL, GPR21, GHR, GPAM</i> | 6.211 | 0.026 |
| GO:0045071 | negative regulation of viral genome replication | <i>APOBEC3A_B, APOBEC3A, IFI16, ADAR</i> | 5.434 | 0.037 |
| GO:0006289 | nucleotide-excision repair | <i>HUS1, ERCC1, RPA2, NEIL1</i> | 5.302 | 0.039 |
| GO:0050728 | negative regulation of inflammatory response | <i>NLRP12, SHARPIN, GHRL, PBK, AOA, SMPDL3B</i> | 4.127 | 0.015 |
| GO:0001649 | osteoblast differentiation | <i>CREB3L1, FBL, SPP1, BMP4, ITGA11, ADAR</i> | 3.135 | 0.043 |
| GO:0006468 | protein phosphorylation | <i>STRADB, BMPR1B, STRADA, PBK, BRSK1, FER, CDK8, HUS1, LATS1, COQ8B, CCNT1, CAMKK1, MATK, TGFB1, LTK</i> | 1.788 | 0.042 |

DAVID ver.6.1を用いたGO enrichment 解析.

a: プロモーター領域においてメチル化頻度の差がみられた遺伝子. $P < 0.05$ を統計的有意とした.

GO; gene ontology

6.5 考察

わが国では、低出生体重児の3分の2を正期産低出生体重児が占める¹⁴⁾。そのため、本研究では、臨床的には成熟期である妊娠37週から41週に出生した正期産低出生体重児のエピジェネティクスな変化を明らかにするため、探索的な網羅的DNAメチル化分析を行った。また、分析対象の選定基準を厳しくし、DNAメチル化への影響が報告されている、早産、妊娠合併症や既往疾患、および喫煙習慣がある母親から生まれた児を除外し、低体重で出生すること自体の潜在的な健康リスクを探索した。その結果、低出生体重児は、免疫、炎症、細胞成熟に関する遺伝子が高メチル化され、エピジェネティックな調節を受けている可能性があることを新たに示した。

また、分析対象となった児の母体背景は、結果的に、妊娠前BMI低値を特徴としていた。そのため、本研究で得られた結果は、妊娠前の低栄養が、正期産での出産であったとしても、低出生体重児に与えるエピジェネティクスな変化の一部を示していると考えられる。

6.5.1 低出生体重児における高メチル化遺伝子

免疫およびDNA修復のカテゴリーに属する遺伝子に、細胞アポトーシス、細胞周期の進行、炎症反応の調節に関与する主要な遺伝子が確認された。

CASP8 (GO:0030225~macrophage differentiation) は、細胞アポトーシス活性において、中心的な役割を果たす²⁹⁾。アポトーシス（細胞のプログラミングされた自然死）は、過剰増殖した細胞の除去、損傷した細胞の除去、または感染した細胞の除去に関わり、この生体機能がうまく働かなかった場合、形態形成の異常や、がんなどの疾患を誘発する可能性がある。腸上皮カスパーゼ-8欠損マウスでは、腸間上皮細胞の壊死とともに、炎症調整機構が破綻しており、炎症性病変が回腸終末部に自然発生的に生じ、大腸炎に対する感受性が非常に高かったことが報告されている³⁰⁾。ヒトのエピゲノム研究におい

て、妊娠期間が短いほど*CASP8*のメチル化が増加することが報告されている^{9,10)}。妊娠が進むにつれて胎児の形態形成や器官形成が進むことを考えると、アポトーシスの抑制が次第に解除されることで、ヒトとしての形態と臓器それぞれが分化し機能が備わると考えられる。すなわち、早産児では、*CASP8*がより高いメチル化状態にあることは、胎児の形態形成の段階と、細胞の自然消滅というアポトーシスの機能から、当然のことと考えられる。しかしながら、本研究では、正期産にもかかわらず、*CASP8*が低出生体重児で高メチル化されていた。このことは、母体が低栄養である場合の胎児の成熟度の低さと、その結果として低出生体重児に与えられる潜在的な健康リスクの状態を示していると考えられる。

BH3 (GO:0008637~apoptotic mitochondrial changes) は、アポトーシス促進因子を誘導するたんぱく質の1つをコードし、アポトーシスの重要なイニシエーターとして、腫瘍形成・除去において重要な役割を果たすことが認識されている^{31,32,33)}。また、先行研究によって、胚性生殖幹細胞、卵母細胞、卵胞顆粒膜細胞、黄体細胞のアポトーシスの促進に関わることが報告されており³⁴⁾、生殖に関係する細胞の数と質の調節にも関連する。

HUS1 (GO:0006289~nucleotide-excision repair) にコードされるたんぱく質は、*RAD9*および*RAD1*と複合体を形成し(*HUS1*チェックポイントクランプ複合体)、細胞複製時の細胞周期のチェックポイント、例えば、DNA損傷に応答して細胞周期を停止する機能などを有している^{35,36)}。正期産低出生体重児で*HUS1*の高メチル化がみられたことは、*HUS1*チェックポイントクランプ複合体の形成が乏しい可能性を示しており、DNA損傷に応答した細胞周期停止機能が低下し、複製エラーを有する細胞が蓄積する可能性を意味している。したがって、本研究結果は、低出生体重児が、複製エラーとなった細胞の消去の過程に関して、潜在的な機能低下を有している可能性を示唆しているものと考えられる。

“negative regulation of inflammatory response”に属していた *NLRP12* と *SHARPIN* について述べる。*NLRP12* は、炎症性サイトカインの産生を抑制することが示されている³⁷⁾。*Nlrp12* 欠損マウスでは、結腸の炎症とそれに起因する腫瘍形成の感受性が高かったことが報告されている³⁸⁾。他の先行研究においても、*Nlrp12* 欠損マウスは、大腸炎および大腸炎に関連した結腸癌に対して感受性が高かったことが示されている³⁹⁾。もう1つの興味深い遺伝子である *SHARPIN* は、炎症性サイトカインである TNF の受容体である TNFR1 (TNF Receptor-1) 誘発性のケラチノサイト (皮膚細胞) のアポトーシスを阻害することによって、皮膚の炎症を防止する役割を果たす⁴⁰⁾。*SHARPIN* 欠損マウスの皮膚炎症は、本質的に自己炎症性であり、B リンパ球および T リンパ球の関与なしで、独立して発生することが報告されている⁴¹⁾。他の研究によっても、*SHARPIN* 欠損マウスでは、皮膚や他の臓器に炎症性病変が自然発症することが報告されている⁴²⁾。

器官形成と組織化に関するカテゴリーでは、“GO:0001550~ovarian cumulus expansion”に *EREG* が含まれていた。この遺伝子は、細胞の成長因子に関与し、コードされたタンパク質は、炎症、創傷治癒、卵母細胞の成熟⁴³⁾、および細胞増殖を含む広範囲の生物学的プロセスに関与する。

妊娠中低栄養モデルを用いた動物研究では、子宮内発育制限がみられたブタ新生仔において、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節の絶対重量が低く、より短い小腸、小腸の粘膜および筋層の希薄化、絨毛表面積の減少、腸上皮細胞である杯細胞およびリンパ球数の減少が観察されたことを報告している⁴⁴⁾。子宮内発育制限マウスにおいても、小腸が短く、小腸局在の腸上皮細胞であるパネート細胞および杯細胞の減少が観察されたことが報告されている⁴⁵⁾。また、ヒツジモデルにおいて、妊娠中に食餌が制限された時期にかかわらず、母胎低栄養の仔では、排卵前卵胞数が少なかったことが報告されている⁴⁶⁾。

これらの既報と本研究結果を考えると、正期産低出生体重児において、免疫系の脆弱性、易炎症性、細胞成熟や器官形成の未熟性の問題が内在している可能性が考えられる。腸管は腸内細菌との共生関係によって重要な免疫バリア機能をもつ器官であり、将来的な免疫機能の損失を補うための生後栄養の必要性について、新たな知見をもたらす可能性がある。さらにこの結果は、母体低栄養の改善が、正期産低出生体重児の潜在的な健康リスクを回避するために重要な健康課題であることを示している。

6.5.2 研究の新規性と限界点

本研究の限界点として、まず、分析対象サンプルが少ない点が挙げられる。これは選択基準を厳格に設定したためであり、全体の 6% しかいない正期産低出生体重児から、さらに母体条件を絞り、分析対象を抽出した。結果、低出生体重となった条件がクリアであり、結果的に母体低栄養による低出生体重児の DNA メチル化の影響を明らかにすることができた。次に、DNA メチル化の状態と実際の児の健康状態はイコールではない点であり、潜在的な健康リスクの可能性を示すものであり、結果の解釈については慎重を要する。

正期産低出生体重児の DNA メチル化状態が乳児期を超えて持続し、免疫発達や後年の疾患に関連する程度を明らかにするためには、今後、長期的な観察研究が必要とされる。

6.6 引用文献

- 1) Barker DJ, Osmond C.: Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 297: 134-135, 1988
- 2) Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al.: Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 130: 278-284, 1999

- 3) Osmond C, Barker DJ.: Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect.* 108: 545-553, 2000
- 4) Eriksson JG.: Epidemiology, genes and the environment: lessons learned from the Helsinki Birth Cohort Study. *J Intern Med.* 261: 418-425, 2007
- 5) Kramer MS, Demissie K, Yang H, et al.: The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality: Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA.* 284: 843-849, 2000
- 6) Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ.: Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J.* 23: S193-S201, 2004
- 7) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al.: Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 352: 9-19, 2005
- 8) Strunk T, Inder T, Wang X, et al.: Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis.* 14: 751-762, 2014
- 9) Schroeder JW, Conneely KN, Cubells JF, et al.: Neonatal DNA methylation patterns associate with gestational age. *Epigenetics.* 12, 1498-1504, 2011
- 10) Parets SE, Conneely KN, Kilaru V, et al.: Fetal DNA methylation associates with early spontaneous preterm birth and gestational age. *PLoS One.* 8: e67489, 2013
- 11) Fernando F, Keijser R, Henneman P, et al.: The idiopathic preterm delivery methylation profile in umbilical cord blood DNA. *BMC Genomics.*

16: 736, 2015

12) 厚生労働省：人口動態調査，平成 30 年我が国の人口動態（平成 28 年までの動向）人口・出生（P6～14）. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.htm>（参照 2019-8-31）

13) Kramer MS.: The Epidemiology of Adverse Pregnancy Outcomes: An Overview. *J Nutr.* 133: 1592S-1596S, 2003

14) 厚生労働省：「健やか親子 21（第 2 次）」指標及び目標の一覧（平成 30 年 3 月末時点）. http://sukoyaka21.jp/pdf/mokuhyo_list.pdf（参照 2019-8-31）

15) Liu Y, Hoyo C, Murphy S, et al.: DNA methylation at imprint regulatory regions in preterm birth and infection. *Am J Obstet Gynecol.* 395 e1-e7, 2013

16) Bierne H, Hamon M, Cossart P.: Epigenetics and bacterial infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2: a010272, 2012

17) Ching T, Ha J, Song MA, et al.: Genome-scale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia. *Clin Epigenetics.* 7: 21, 2015

18) Zhu L, Lv R, Kong L, et al.: Genome-wide mapping of 5mC and 5hmC identified differentially modified genomic regions in late-onset severe preeclampsia: a pilot study. *PLoS One.* 10: e0134119, 2015

19) El Hajj N, Plushch G, Schneider E, et al.: Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 62: 1320-1328, 2013

20) Wu P, Farrell WE, Haworth KE, et al.: Maternal genome-wide DNA methylation profiling in gestational diabetes shows distinctive disease-associated changes relative to matched healthy pregnancies. *Epigenetics.* 13: 122-128, 2018

- 21) Finan S, Mathews C, Lowe R, et al.: Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Hum Mol Genet.* 24: 3021-3029, 2015
- 22) Non AL, Binder AM, Kubzansky LD, et al.: Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy. *Epigenetics.* 9: 964-972, 2014
- 23) Mansell T, Novakovic B, Meyer B, et al.: The effects of maternal anxiety during pregnancy on IGF2/H19 methylation in cord blood. *Transl Psychiatry.* 6: e765, 2016
- 24) Baylin SB, Herman JG.: DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends in genetics.* 16: 168–174, 2000
- 25) Esteller M, Herman JG.: Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland.* 196: 1–7, 2002
- 26) Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, et al.: The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol.* 24: 1377-1390, 2012
- 27) Küpers LK, Xu X, Jankipersadsing SA, et al.: DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. *Int J Epidemiol.* 44: 1224-1237, 2015
- 28) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科ガイドライン—産科編 2017. www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf (参照 2019-8-31)
- 29) Inohara N, Koseki T, Hu Y, et al.: CLARP, a death effector domain-containing protein interacts with caspase-8 and regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 94: 10717-10722, 1997

- 30) Günther C, Martini E, Wittkopf N, et al.: Caspase-8 regulates TNF- α -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature*. 2011; 477, 335-339.
- 31) Huang DC, Strasser A.: BH3-only proteins—essential initiators of apoptotic cell death. *Cell*. 103: 839-842, 2000
- 32) Shamas-Din A, Brahmabhatt H, Leber B, et al.: BH3-only proteins: orchestrators of apoptosis. *Biochim Biophys Acta*. 1813: 508-520, 2011
- 33) Vincent G, Tomi KS.: Chapter 21- Advancements in Stapled Peptide Drug Discovery & Development. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. 49: 331-345, 2014
- 34) Hutt KJ.: The role of BH3-only proteins in apoptosis within the ovary. *Reproduction*. 149: R81-R89, 2015
- 35) Bai H, Madabushi A, Guan X, et al.: Interaction between human mismatch repair recognition proteins and checkpoint sensor Rad9-Rad1-Hus1. *DNA Repair*. 9: 478-487, 2010
- 36) Hwang BJ, Jin J, Gunther R, et al.: Association of the Rad9-Rad1-Hus1 checkpoint clamp with MYH DNA glycosylase and DNA. *DNA Repair*. 31: 80-90, 2015
- 37) Lukens JR, Gurung P, Shaw PJ, et al.: NLRP12 negatively regulates autoinflammatory disease by modulating interleukin-4 production in T cells. *Immunity*. 42: 654-664, 2015
- 38) Zaki MH, Vogel P, Malireddi RK, et al.: The NOD-like receptor NLRP12 attenuates colon inflammation and tumorigenesis. *Cancer Cell*. 20: 649-660, 2011
- 39) Allen IC, Wilson JE, Schneider M, et al.: NLRP12 suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the negative regulation of

- non-canonical NF- κ B signaling and MAP kinase activation. *Immunity*. 36: 742-754, 2012
- 40) Kumari S, Redouane Y, Lopez-Mosqueda J, et al.: Sharpin prevents skin inflammation by inhibiting TNFR1-induced keratinocyte apoptosis. *Elife*. 2: 3, 2014
- 41) Potter CS, Wang Z, Silva KA, et al.: Chronic proliferative dermatitis in *Sharpin* null mice: development of an autoinflammatory disease in the absence of B and T lymphocytes and IL4/IL13 signaling. *PLoS One*. 9: e85666, 2014
- 42) Seymour RE, Hasham MG, Cox GA, et al.: Spontaneous mutations in the mouse Sharpin gene result in multiorgan inflammation, immune system dysregulation and dermatitis. *Genes Immun*. 8: 416–421, 2007
- 43) Ejskjaer K, Sørensen BS, Poulsen SS, et al.: Expression of the epidermal growth factor system in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 11: 543-551, 2005
- 44) Dong L, Zhong X, Ahmad H, et al.: Intrauterine growth restriction impairs small intestinal mucosal immunity in neonatal piglets. *J Histochem Cytochem*. 62: 510-518, 2014
- 45) Fung CM, White JR, Brown AS, et al.: Intrauterine growth restriction alters mouse intestinal architecture during development. *PLoS One*. 11: e0146542, 2016
- 46) Rae MT, Palassio S, Kyle CE, et al.: Effect of maternal undernutrition during pregnancy on early ovarian development and subsequent follicular development in sheep fetuses. *Reproduction*. 122: 915-922, 2001

7. 総合考察

出生体重の減少は、児の将来の高血圧、糖尿病、心疾患などのリスクを増加させることが、多くの疫学研究によって支持されている¹⁻³⁾。出生体重、すなわち胎児期の栄養環境が、生後から成人後にわたって疾患発症の素因となるという『Development Origins of Health and Disease (DOHaD 学説)』⁴⁾に基づくならば、低出生体重を予防し、適正な出生時体重の児が産まれるような取り組みは、わが国に生まれる児の将来の疾病の減少に貢献し得ると考えられる。

本博士研究において、研究 1 では、妊娠中の「やせ志向」と妊娠中体重増加および出生体重への影響について、研究 2 では、在胎週数に比して相対的な低出生体重 (Small-for-Gestational-Age : SGA) と関連する妊娠前、妊娠初期、妊娠後期の食物摂取について検討した。また、DOHaD とわが国の次世代の健康という大きな健康問題の解決の一助となることを目指し、研究 3 では、妊婦がおかれている社会経済的状況と SGA 児出生との関連を、研究 4 では正期産で低体重での出生となった児の生物学的側面から検討を行った。総合考察では、わが国の若年女性や妊婦がおかれる社会環境と栄養学的側面についての考察に加え、出生体重低下の問題解決につながる社会環境や制度づくり、低出生体重児がもつ新たな潜在的健康リスクの可能性についても言及したい。

研究 1 では、妊娠前体格がやせであった妊婦において、妊娠中にはやせ志向が変化し、体重増加への受容性も妊娠前体格が普通体重であった妊婦と差がないことが示された。また、実際の妊娠中体重増加量は、妊娠前体格がやせであった妊婦は普通体重であった妊婦よりもむしろ多いことも示された。以上の結果から、妊娠中にはやせ志向が変化し、妊娠を契機に体重増加への受容性が高まることが考えられた。馬場ら⁵⁾によると、若年女性において、

やせは「幸福の手段」であり、やせ志向の内的要因は、「賞賛獲得欲求」，「女性役割受容」，「自己不全感からの脱却」であるとされている。“妊娠”というライフイベントは、やせ志向をもつ女性のこれらの内的要因を満たし、その結果、やせ志向が変化したと推察される。本研究対象のやせ妊婦において、妊娠中体重増加の受容性が高く実際の増加量も多かったことは、安堵すべき結果であった。しかし、依然として、女性誌やマタニティ雑誌には、著名人女性の美しい妊娠中や出産後の写真が数多く掲載され、また SNS などでも発信されている現状を考慮すると、妊娠中に体重が増えることに抵抗感をもつ妊婦が今後増加することが危惧される。非妊娠時はもとより、妊娠中の女性に関しても、メディアが与える情報と体重増加受容性への影響について注視するとともに、今後も妊娠中のやせ志向の動向について継続的な調査が必要であると考ええる。

次に、管理栄養士に出来ることとして、妊娠中の体重増加への抵抗感を弱める支援のあり方についても考察したい。病院や地域保健の場で行われている妊婦への栄養指導では、妊娠中の体重増加は胎児の発育に影響するという情報に加え、出産後の授乳や育児のためにも妊娠中の適切な体重増加が望ましいことを伝えることや、産後は授乳によって体重が自然に減少していくことも説明することが望ましいと考えられる。妊娠中・産後の体重変化に関しては、妊娠中に至適体重増加を達成できた者は産後 6 か月までに妊娠前体重に戻った者が多かったという報告⁶⁾や、離乳食開始時点および産後 10 か月時点で母乳育児をしていた者では、妊娠前体重に戻った者が多かったこと⁷⁾が報告されている。日本人の食事摂取基準（2015 年版）⁸⁾では、授乳婦のエネルギー付加量は、産後に体組織の分解によって得られるエネルギーが一定量あることを前提として求めてられている。すなわち、妊娠中の体重増加は、胎児発育に加えて産後の授乳や育児にも必要なものであるといえる。授乳による自然な体重減少が産後にもたらされるという知識を持つことが、妊娠中

の体重増加への理解と受容性を高める一助になると考えられる。また、2017年に改訂された産婦人科診療ガイドラインー産科編⁹⁾に、『授乳期間中の必要カロリー量等について問われた場合、「妊娠前より増加する」と答える（エビデンスレベル：B）』という項目が追加された。“産科診療”のガイドラインにおいて、次のライフステージである“授乳期の栄養”のエビデンスが盛り込まれたことは意義深い。

妊娠・出産・育児に必要な栄養の情報を、妊娠を希望する女性には妊娠前から、もしくは妊娠の早期に伝えることによって、妊婦が、十分な栄養を摂ることの重要性を理解し、身体の変化に対する準備性を高めることが、メディアなどの外的要因の影響を減弱させる方法の一つとなるかもしれない。

一方で、妊娠中の栄養教育や保健指導について、「食事指導が食生活の変化に貢献している」と回答した妊婦は全体の4割にも満たないことや、妊婦は妊娠中の食生活について、詳細で具体性のある内容を知りたいと思っていることが報告されている¹⁰⁾。また、分娩を扱う施設において、適切な栄養素量等をもとにした栄養指導・教育の実施率は40%にも満たないことも報告されている¹¹⁾。これらの報告からは、半数以上の妊婦が、妊娠中の適切な栄養量を知らされておらず、栄養教育の機会さえも得られていないこと、また、機会があったとしても役立つ情報が得られていない現状が垣間見える。管理栄養士や管理栄養士学生に対しては、妊娠期の栄養教育をどのように行うのが望ましいかという学部・卒後教育を充実させることが、また、妊婦健診や産科受診における栄養教育の機会を拡充させるとともに、それぞれの妊婦の知識・意識レベルにあわせた栄養教育や保健指導のための教室プログラムや教材の考案が望まれる。

研究2では、出生体重低下の予防のために、妊娠前の緑黄色野菜に富む食生活が役立つ可能性が示された。このことは、バランスのとれた食事を基本

としたプレコンセプション・ヘルス（受胎可能年齢にある男女の妊娠前の健康）の重要性を示唆する結果であると考えられる。

現在、わが国の女性の野菜の摂取量は目標とされる 350 g を下回っており、20－40 歳代女性の平均野菜摂取量は約 220－250 g である¹²⁾。また、野菜全体量の 3 分の 1（120 g）以上を緑黄色野菜で摂取することも目標とされているが、わずか 75 g 前後の摂取量に留まっている¹²⁾。野菜の中でも緑黄色野菜は、貧血や DNA 合成に関与する重要な栄養素である葉酸を多く含有する。わが国では、児の神経管閉鎖障害のリスクの低減のために、妊娠を計画している女性または妊娠の可能性のある女性に対して葉酸の付加的な摂取が推奨されているが¹³⁾、食事のみで十分量の摂取は難しい現状から、摂取に不安のある妊婦にはサプリメントが奨められることも多い。しかし、出生体重に対する葉酸サプリメントの効果は、SGA 児出生に対し、「妊娠前」摂取では予防効果はあるものの^{14,15)}、「妊娠後」の摂取開始では明らかな効果は見られなかったことが報告されており¹⁵⁾、妊娠前の摂取が望ましいことが示されている。これらの既報と本研究結果を併せて考えると、適切な出生体重の児を出産するためには、妊娠前から緑黄色野菜の摂取に含む栄養バランスが整った食事を摂取することの重要性が示されたと考えられる。

また、妊娠前の食習慣は妊娠中も継続されやすいと考えられた。本研究対象において、妊娠前の野菜・緑黄色野菜の摂取頻度の低さは栄養バランスが乱れた食生活を示しており、その食生活は妊娠期も継続され、妊娠中体重増加量や胎児発育に影響を及ぼした可能性がある。

妊娠前の食生活や栄養素摂取について検討した研究は、妊娠中の栄養・食を扱う研究と比べると非常に少ない。しかし、妊娠中の栄養素摂取量を検討した既報の多くが、エネルギー等摂取量が少なく摂取基準に満たないことや^{16,17)}、国民健康・栄養調査結果において若年女性と妊婦の栄養素等摂取量がほぼ同レベル¹⁸⁾であることを考え併せると、本研究の対象妊婦においても、

妊娠によって大きく妊娠前の食生活や食事量が変化したとは考えにくい。

一方、海外において、青年期の野菜・果物の摂取向上を目的としてメディア端末（スマートフォン）を用いた介入研究がある¹⁹⁾。この研究によると、個人の行動変容ステージに合った情報提供と支援を行うことで、低摂取だった者では摂取量の向上が、高摂取だった者では摂取量の維持が図られたことが報告されている。まだ自分の妊娠を想像しにくい青年期の女性を対象として、受容されやすいスマートフォンなどのメディアで教材や栄養介入プログラムを考案し、健康に対する自己管理能力を育むアプローチを行っていくことが、妊娠前からの野菜摂取などを促すことに繋がりやすいと考えられる。

本研究の限界点の1つに、血液生化学指標等との関連が検討できていないことが挙げられる。例えば、低体重の妊婦では、貧血の割合が高く²⁰⁾、低出生体重児の割合が高いことが、メタ解析によって明らかとなっている。本研究のSGA児出産妊婦は、妊娠前の緑黄色野菜摂取が低値であっただけでなく、肉料理の摂取も低値であった。このような食品摂取パターンと血液生化学指標の関連を検討し、さらなるエビデンスを示してゆくことにより、本研究結果が、妊娠前の栄養教育において、より有用な資料になり得ると考える。今後は、妊娠前と妊娠中の食生活の連続性の検討や、血液生化学指標に与える影響に関する検討、妊娠中に好ましい食品摂取に変化した場合の出生体重との関連など、詳細な検討を進め、妊娠前介入のためのエビデンスづくりを進めて行きたい。

本研究の結果が、青年期、妊娠期にある若年女性へのより良い食生活の重要性を喚起する資料となるとともに、今後の栄養教育や保健指導に寄与することを願いたい。さらに、青年期の教育カリキュラムの中に、先駆的な栄養・健康教育の枠組みが導入されることを期待したい。

研究3では、妊婦の経済的困窮は、早産などの周産期リスクには影響しな

いが、児の出生体重の低下に関連する要因であることが見出された。そこで、なぜ、周産期リスクには影響がないが児の出生体重に影響があったのかについて考察したい。

日本には、妊娠初期から正産期までほぼ全ての妊婦健康診査を公費負担で受けることができる制度がある²³⁾。この制度によって、経済的困窮妊婦の健診への障壁がなくなり、妊娠合併症や切迫早産などの医療介入が必要な症状を早期に発見し、適切な治療や保健指導などを受けることが可能である。本研究対象の妊婦も、経済的困窮はあるものの妊婦健康診査やそれに伴う治療や指導を受けていたと考えられる。その裏付けとなるデータとして、妊娠初期に妊婦健診に訪れる妊婦は98%に上るとの報告がある²³⁾。この制度の恩恵によって、経済的に困窮していることが、早産や緊急帝王切開などの周産期リスクに影響しなかったことが考えられる。

一方、児の出生体重、すなわち胎児の成長には、妊婦自身の食生活を含むライフスタイルが影響したことが推察される。諸外国の報告において、Dubayらは、プライマリーケアでは、低所得層の妊婦において低出生体重児の出生を低下させることはできないと指摘している²⁴⁾。国民健康・栄養調査（平成26年）では、低所得層では、穀物の摂取が高く、野菜、果物、肉、卵、乳製品などの食品摂取が低いことが報告されている²⁵⁾。また、他の先行研究においても、食費への支出が低い成人では、炭水化物が多く、ビタミンとミネラルが少ないことが報告されており²⁶⁾、本研究の対象妊婦でも同様の傾向にあったのではないかと考えられる。また、生体にストレス反応が起こると、視床下部－下垂体－副腎皮質系が刺激され、コルチゾール分泌が高まることで、児の出生体重が低下することが報告されている^{27,28)}。経済的不安によって精神的ストレスが高まった結果、コルチゾール分泌が高まり、出生体重の低下につながった可能性がある。

経済的困窮が、食品摂取の偏りやストレス反応を生じさせるのであれば、

どのような対策が今後必要となるであろうか。海外では、消費税負担を軽減した自治体ほど出生体重が高いという報告がある²⁹⁾。また、コミュニティの中に食事提供とコミュニケーションの場を設けることも、実地的な解決につながる方策の一つかもしれないと考える。『健康日本 21（第 2 次）』では、生涯を健康的に過ごすことができる環境整備を目指すことを³⁰⁾、『健やか親子 21（第 2 次）』では、切れ目のない支援によるポピュレーションアプローチの取組みが重要と記されている³¹⁾。

本研究は、妊婦の経済的貧困という表面化しにくい問題を扱った研究であり、本結果を公表することにより、妊婦が安心して妊娠、出産、育児に向き合うことのできる制度づくりへの一助となることを期待したい。

研究 4 では、出生時に低体重であること自体が、免疫系、細胞成熟、および器官形成・発達に関係する遺伝子のエピジェネティックな調節に影響する可能性が示唆された。さらに、分析対象の低出生体重児の母親はやせ妊婦であったことから、母体の栄養状態の低さが、胎児のエピジェネティックな変化を誘導する可能性についても示唆されている。ただし、ヒト対象のエピジェネティクス研究および遺伝子オントロジー解析研究の限界点として、実際に生体にどの程度の大きさの影響があるかを示すことが困難な研究領域であることが挙げられている^{32,33)}。本研究で新たに示された、免疫系と器官形成・発達に関係する遺伝子の高メチル化が、生後の健康にどの程度のインパクトを有するかを確かめるためには、縦断的な長期の観察研究が必要である³⁴⁾。このような研究特性はあるものの、本結果は、低出生体重児がもつ潜在的な健康リスクを新たに示唆し、母親のやせが、母子保健衛生上の重要な課題であることを改めて示している。さらに本研究を発展させることにより、新生児期以降の栄養管理法に役立つ、新たな知見をもたらすことができるかもしれない。

本博士研究では、一施設において分娩・出生した妊婦と児についての検討であったため、地域特性等の比較検討はできなかった。また、研究 1 および研究 4 では、対象者数が少ないため、結果の解釈には慎重を要する。研究 2 では、妊娠前と妊娠中の食物摂取頻度について検討したが、横断的研究であるため、出生体重と関連性が示唆された食品の摂取と出生体重との因果関係は不明なままである。今後、低摂取群と高摂取群に群別し、低摂取群の摂取頻度の変化による出生体重の差を評価する縦断的研究や、介入研究による検証が必要である。研究 3 は、後方視的疫学研究であるため、教育歴や世帯収入、栄養摂取状況やストレスなどの情報を得ることができなかった。しかし、本研究で用いた入院助産制度は、客観的な審査により承認される制度であるため、経済的指標として信頼できると考える。今後は、妊婦の社会経済的状況や栄養摂取状況等の項目を含む調査結果から、妊婦の経済的困窮と栄養摂取および出生体重との関連について分析を進める必要がある。

以上のような限界点はあるものの、本研究では、厚生労働省が推進する「健やか親子 21（第 2 次）」の根拠となり得るデータを、学術誌での論文公表という形で提供できており、一定の成果であったと考えられる。今後の青年期・妊娠期を対象とした栄養教育プログラムの立案や拡充に役立てられ、また、妊婦の経済支援政策推進への一考を促すデータとなることを期待したい。

引用文献

- 1) Barker DJ, Osmond C.: Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 297: 134-135, 1988
- 2) Painter, RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al.: Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 84: 322-327, 2006

- 3) St Clair D, Xu M, Wang P, et al.: Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *Jama*. 294: 557-562, 2005
- 4) Godfrey KM, Barker DJP.: Fetal programming and adult health. *Public. Health. Nurt.* 4: 611-624, 2001
- 5) 馬場 安希, 菅原 健介: 女子青年における瘦身願望についての研究. 教育心理学研究. 48 : 267-274, 2000
- 6) 白石喜世美, 遠藤春菜, 菊谷さゆり, 他: 至適体重増加チャートに基づいた体重コントロール支援の効果に関する検討. 母性衛生. 53 : 107-115, 2012
- 7) 木村涼子: 産後 10 か月女性の体重復帰と母乳率, 食習慣及び美容意識の関連. 東北文化学園大学看護学科紀要. 4 : 11-18, 2015
- 8) 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定委員会報告書. www.mhlw.go.jp/file/04.../0000041955.pdf (参照 2019-8-31)
- 9) 日本産科婦人科学会: 日本産婦人科医会: 産婦人科ガイドラインー産科編 2017. www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf (参照 2019-8-31)
- 10) 大水由香里, 江川陽子, 中村仁美, 他: 妊婦の食生活と医療者の食事指導との関連性について. 母性衛生. 50 : 575-585, 2010
- 11) 草間かおる, 猿倉薫子, 林芙美, 野末みほ: 医療施設における周産期の栄養アセスメント及び栄養指導・教育の実施状況について. 栄養学雑誌. 67 : 331-338, 2009
- 12) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査の概要, 野菜摂取量の平均値 (20 歳以上, 性・年齢階級別), 女性. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html (参照 2019-8-31)
- 13) 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書. 5.2.6. 葉酸. 東京: 第一出版, 2014
- 14) Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A, et al.: Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth:

the Generation R Study. *Br. J. Nutr.* 102: 777-785, 2009

15) Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al.: Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational-age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 122: 478-490, 2015

16) Kubota K, Itoh H, Tasaka M, et al.: Changes of maternal dietary intake, bodyweight and fetal growth throughout pregnancy in pregnant Japanese women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 39: 1383-1390, 2013

17) 谷内洋子, 曾根博仁: 健常妊婦における栄養と妊娠経過に関する中間解析. 栄養学雑誌. 71 : 242-252, 2013

18) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査, 第 1 部 栄養素等摂取状況調査の結果, 第 1 表の 3 栄養素等摂取量ーエネルギー・栄養素等, 年齢階級別, 平均値, 標準偏差, 中央値ー女性, 1 歳以上.

https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html (参照 2019-8-31)

19) Jennifer DN, Isobel RC, James OP.: Computer-mediated intervention tailored on transtheoretical model stages and processes of change increases fruit and vegetable consumption among urban African- American adolescents. *Am J Health Promot.* 22: 336-341, 2008

20) Haider BA, Olofin I, Wang M, Nutrition Impact Model Study Group (anaemia): Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 21: f3443, 2013

21) Cnattingius S.: The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 6: S125-S140, 2004

22) Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, et al.: In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet*

Gynecol. 198: 1-6, 2008

23) Unno N.: The perinatal care system in Japan. *JMAJ.* 54: 234-240, 2011

24) Dubay L, Joyce T, Kaestner R, Kenney GM.: Changes in prenatal care timing and low birth weight by race and socioeconomic status: implications for the Medicaid expansions for pregnant women. *Health Serv Res.* 36: 373, 2001

25) 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査，Ⅱ 結果の概要 第 1 部 社会経済状況と生活習慣等の状況，表 2 所得と生活習慣等に関する状況(20 歳以上)．<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000106405.html> (参照 2019-8-31)

26) Okubo H, Murakami K, Sasaki S.: Monetary value of self-reported diets and associations with sociodemographic characteristics and dietary intake among Japanese adults: analysis of nationally representative surveys. *Public Health Nutr.* 19: 3306-3318, 2016

27) Diego MA, Jones NA, Field T, et al.: Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. *Psychosom Med.* 68: 747-753, 2006

28) Weinstock M.: The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun.* 19: 296-308, 2005

29) Markowitz S, Komro KA, Livingston MD, et al. Effects of state-level earned income tax credit laws in the U.S. on maternal health behaviors and infant health outcomes. *Soc Sci Med.* 194: 67-75, 2017

30) 厚生労働省：健康日本 21（第 2 次）．

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippou21.html (参照 2019-8-31)

31) 厚生労働省：「健やか親子 21（第 2 次）」について検討会報告書（第 5 章-1） 平成 26 年 4 月．<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041585.html> (参照 2019-8-31)

- 32) Birney E, Smith GD, Greally JM.: Epigenome-wide association studies and the interpretation of disease-omics. *PLoS genetics*. 12: e1006105, 2016
- 33) Thomas PD.: The gene ontology and the meaning of biological function. *Methods Mol Biol*. 1446: 15-24, 2017
- 34) Cruickshank MN, Oshlack A, Theda C, et al.: Analysis of epigenetic changes in survivors of preterm birth reveals the effect of gestational age and evidence for a long term legacy. *Genome Med*. 5, 389-399, 2013

8. 結 語

本研究では、出生体重の低下に影響する妊婦の志向や栄養摂取、社会経済状況は何か、また、低出生体重児はどのような潜在的な健康リスクをもっているのか、という研究的疑問を掲げ、妊婦を対象として、体型認識とやせ志向に関する項目、妊娠前・妊娠中の食物摂取の頻度や生活習慣について調査を行い、児の出生体重との関連を検討した。また、診療記録および分娩記録から、妊婦の経済的貧困と周産期リスクおよび児の出生体重との関連を検討した。さらに、正期産低出生体重児の臍帯血を用いて探索的網羅的 DNA メチル化分析を行った。

その結果、1) やせ妊婦におけるやせ志向は、妊娠中は変化し、妊娠中体重増加量は普通体重および肥満妊婦よりも高かったが、児の出生体重は低かったこと、2) 妊娠前の緑黄色野菜の摂取に富むバランスのとれた食習慣が、児の出生体重の低下に予防的に働く可能性があること、3) 妊婦の経済的困窮は、早産や緊急帝王切開などの周産期リスクに影響しないが、児の出生体重を低下させる独立した危険因子であること、4) 正期産であっても、低出生体重児は、免疫、細胞成熟、器官形成にかかわる遺伝子が高メチル化され、遺伝子発現が抑制されている可能性があること、が示唆された。

以上のことから、低出生体重児出生を予防し、児の将来の疾患リスクを低下させるには、プレコンセプション・ヘルスとして、妊娠前の栄養と適正な体重維持の重要性が強調された。また、妊婦の経済格差は、胎児の健康格差につながる可能性があることから、胎児発育を支援する栄養介入や、妊婦の経済的負担を軽減する施策が必要であると考えられた。本研究で得られた知見が、青年期から妊娠期にわたる女性自身の健康と、次世代の健康的な人生の始まりに寄与すべく、今後の栄養教育や制度づくりの根拠のひとつとして活用されることを願う。

9. 謝 辞

本研究にあたり，指導教員の永井成美教授から丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました。心より感謝申し上げます。また，本論文をまとめるにあたり，副指導教員の坂上元祥教授ならびに内田勇人教授，京都府立大学大学院 東あかね教授よりご指導を賜りました。厚くお礼申し上げます。

本研究は，国立病院機構京都医療センター 高倉賢二副院長より，多大なご理解とご支援を賜り実施することができました。厚くお礼申し上げます。産科婦人科 住友理浩医長，山口建医長からは，研究的視点とともに臨床医として多くのご意見を頂戴し，本研究を遂行することができました。また，産科医師，助産師のみなさまには，研究対象者への調査にあたり多くのご支援をいただきました。心よりお礼申し上げます。

本研究の遂行およびデータ解析等にあたり，国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター予防医学研究室 坂根直樹室長には，一方ならぬご指導を賜りました。深く感謝申し上げます。また，同研究室研究員の津崎こころさん，住友文さん，菅沼彰子さんには，研究開始当初より研究遂行にご支援を賜りました。心より感謝申し上げます。

兵庫県立大学大学院 永井研究室大学院生の鈴木麻希さん，能瀬陽子氏，湊聡美さんには，研究を遂行する上で多くのご協力をいただきました。心より感謝申し上げます。

最後に，本研究にご理解をお示しくださり，快く調査にご協力くださいました妊婦のみなさまに，厚くお礼申し上げます。ありがとうございました。